

I. Die Struktur des Alkaloides Peduncularin

II. Beiträge zur Totalsynthese von Peduncularin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
HANSPETER ROS
aus Uster/Zürich

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1980
Zentralstelle der Studentenschaft

1981

I. Die Struktur des Alkaloides Peduncularin

II. Beiträge zur Totalsynthese von Peduncularin

Inaugural-Dissertation

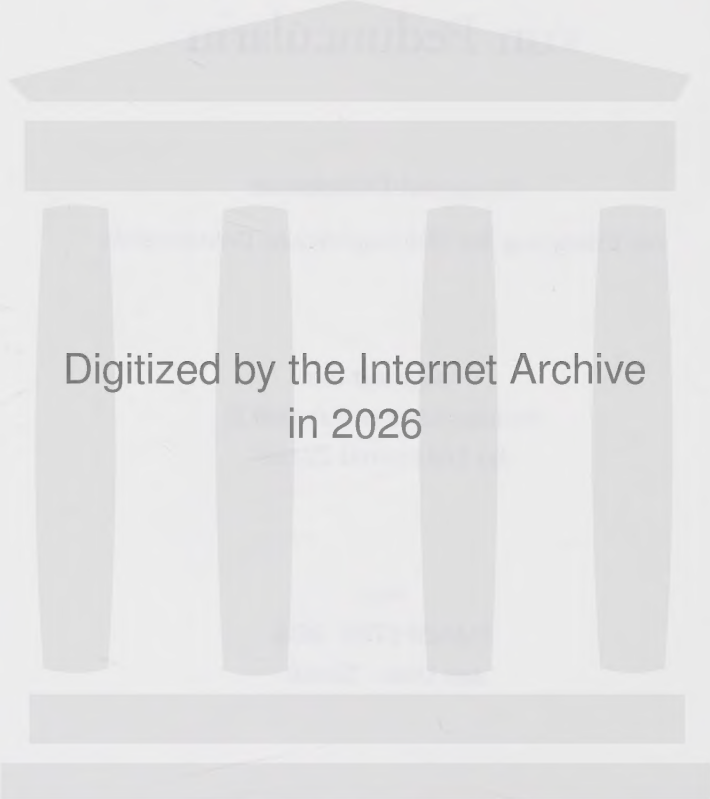
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
HANSPETER ROS
aus Uster/Zürich

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1980
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507206_0010

Inhaltsverzeichnis

Teil I: Die Struktur des Alkaloides Peduncularin

Theoretischer Teil	5
Experimenteller Teil	15
Literaturverzeichnis	22

Teil II: Beiträge zur Totalsynthese von Peduncularin

Einführung	24
Retrosynthetische Analyse	25
Beispiele für nucleophile Addition an Immoniumsalze	28
Eigene Arbeiten	34
Zusammenfassung und Ausblick	49
Experimenteller Teil	51
Literaturverzeichnis	65
Dank	68
Lebenslauf	69

Die Formeln, Literaturstellen, Fussnoten etc. wurden in den beiden Teilen separat numeriert.

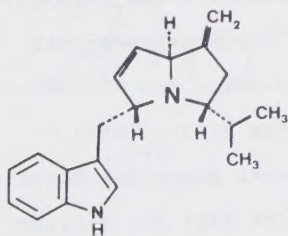


Teil I: Die Struktur des Alkaloides Peduncularin ¹⁾

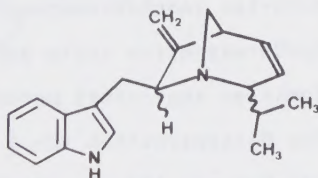
Theoretischer Teil

Peduncularin ist das Hauptalkaloid der Pflanze *Aristolochia peduncularis* (Labill.) Hook. f., die zur Familie der *Elaeocarpaceae* gehört und im Regenwald der Insel Tasmanien (Australien) beheimatet ist, wo sie als wuchernder Busch eine Höhe bis 2,5 m erreicht. Aus anderen *Elaeocarpaceae*-Pflanzen, nämlich *A. serrata* W.R.B. Oliver (Neuseeland) und *A. chilensis* (Mol.) Stuntz (Chile) wurden ebenfalls Alkaloide isoliert [1], [2], [3].

Peduncularin wurde zuerst von Bick et al. isoliert [4]. Aufgrund der spektroskopischen Eigenschaften ordneten sie dem Alkaloid eine Indol-pyrrolizidin-Struktur zu (Formel A). Eine alternative Struktur (Formel B), die im Einklang mit



A



B

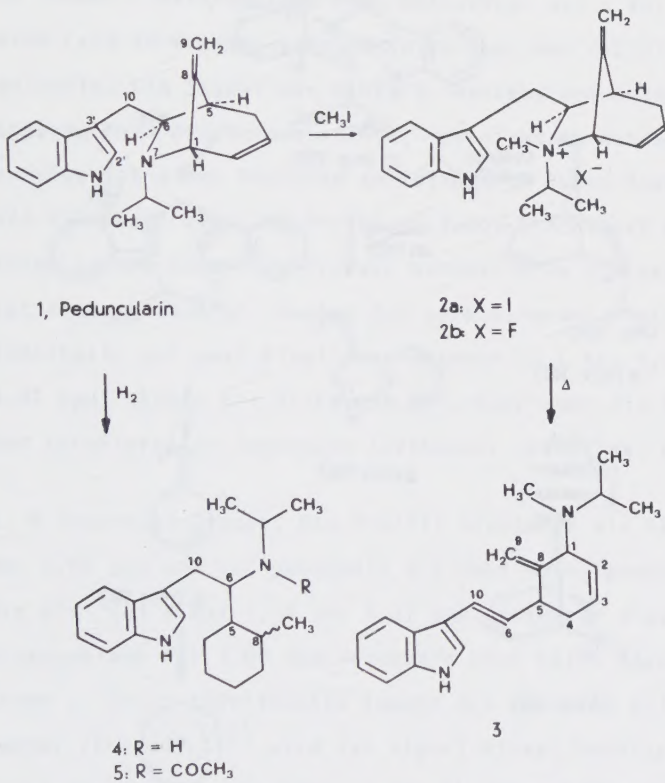
¹⁾ Dieser Teil der Arbeit wurde bereits publiziert: H.P. Ros, R. Kyburz, N.W. Preston, R.T. Gallagher, I.R.C. Bick und M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **62**, 481 (1979).

der Isopren-Regel steht, wurde von Joule [5] vorgeschlagen; sie stand jedoch im Widerspruch mit den spektroskopischen Eigenschaften. Tatsächlich zeigte sich im Laufe dieser Arbeit, dass die Isopren-Regel zur Strukturaufklärung von Peduncularin ein unzuverlässiges Hilfsmittel war.

Seit der ersten Publikation über die Struktur von Peduncularin konnten in der Zwischenzeit weitere, damals noch nicht verfügbare Messungen vorgenommen werden, vor allem ^{13}C -NMR.-Spektren, welche zeigten, dass die damals vorgeschlagene Struktur falsch ist. An deren Stelle schlagen wir für Peduncularin die Struktur 1 [6] vor, die im Einklang mit sämtlichen Spektren sowie den chemischen Abbaureaktionen steht.

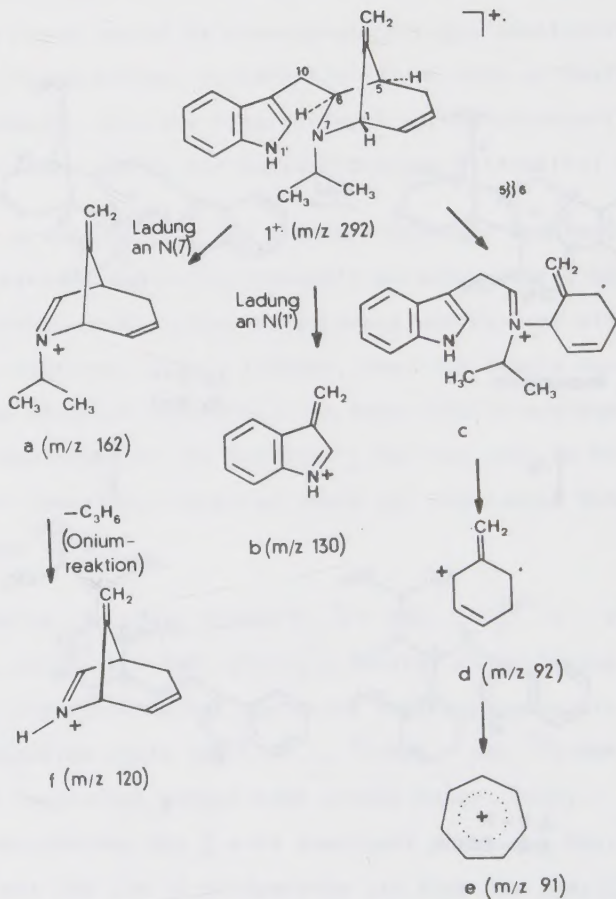
Peduncularin (1, siehe Schema 1, $M = 292$, $[\alpha]_{\text{D}}^{190} = -24^{\circ}$, (CH_3OH) , $[\alpha]_{\text{D}}^{210} = -76^{\circ}$, (CHCl_3)) besitzt einen 3-substituierten Indolchromophor, wie durch Farbreaktionen mit Sprühreagenzien sowie durch UV.-, ^1H -NMR.- und ^{13}C -NMR.-Spektren abgeleitet werden kann (siehe exper. Teil).- Das Massenspektrum von 1 wird dominiert durch den Basispeak bei m/z 162 (im 12 eV-Spektrum ist dies der einzige Fragmentationenpeak). Das entsprechende Ion a wird durch Bruch der doppelt aktivierten Bindung C(6)-C(10) gebildet (siehe Schema 2). Wird die Ladung auf dem weniger basischen Stickstoffatom im Indolteil lokalisiert, wird

Schema 1



durch Bruch dieser Bindung das Fragment m/z 130 (b) gebildet, welches für Indolderivate typisch ist. Bemerkenswert

Schema 2



ist das Fehlen des Fragments m/z 144, welches für Indole ebenfalls charakteristisch ist [7]. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Indol-Teil des Alkaloides nicht 2,3-disubstituiert ist. Ein drittes Fragment, gesteuert durch

N(7), führt zu e (m/z 91) über die Ionen c und d. Das Ion f (m/z 120) entsteht durch Propenabspaltung aus a.

Im ^1H -NMR.-Spektrum (360 MHz) entspricht das s bei höchstem Feld im Aromatenbereich (6,93 ppm) dem H-C(2') des Indolteils. Ein Signal für H-C(3'), welches bei bedeutend höherem Feld erscheinen sollte, ist nicht vorhanden: Demzufolge ist diese Position substituiert. Durch Schütteln mit D_2O lässt sich das Proton am Indol-Stickstoff austauschen (siehe exper. Teil); das aliphatische Stickstoffatom ist demnach tertiär. Ausser den verbleibenden Protonen des Indolteils und zwei Vinyliden-Protonen (2 s bei 4,94 und 4,81 ppm) können mit Hilfe des NMR.-Spektrums die folgenden strukturellen Sequenzen ineinander abgeleitet werden:

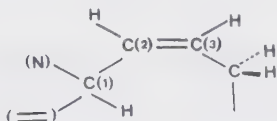
A. N-Isopropyl-Gruppe: Das H-C(11) erscheint als Septett bei 3,02 ppm und ist gekoppelt mit zwei Methylgruppen, die als zwei d bei 1,32 und 1,17 ppm erkennbar sind; durch Einstrahlung bei 3,00 ppm verändern sich beide Signale zu einem s. Durch schrittweise Zugabe des Europium shift-reagenzes ($\text{Eu}(\text{fod})_3$)²⁾ wird das Signal dieses Methinprotons stark verschoben, ungefähr in der gleichen Grössenordnung wie H-C(1) und H-C(6), welche ebenfalls zu einem Kohlenstoffatom gebunden sind, das sich in α -Stellung zum Stick-

2) = Tris[1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyloctandionato-4,6]-europium

stoffatom befindet. Die Protonen an Kohlenstoffatomen in β -Position zum Stickstoffatom, also H-C(5), 2 H-C(10), die beiden Methylgruppen der Isopropylgruppe, also 3 H-C(12) und 3 H-C(13), werden weniger stark, zueinander aber in gleicher Grössenordnung, verschoben, während die übrigen Protonen noch weniger, zueinander wiederum in etwa gleicher Grössenordnung Veränderung erfahren. Die chemischen Verschiebungen der carbocyclischen Indolprotonen werden durch dieses Experiment praktisch nicht beeinflusst.

B. Eine zweite Sequenz, nämlich 2 H-C(10)-H-C(6)-N(7) wird auf folgende Weise abgeleitet: Aufgrund der chemischen Verschiebung befinden sich die Protonen an C(10) in Allylposition: H_a -C(10) bei 2,97, H_b -C(10) bei 2,69 ppm, und H-C(6) befindet sich in α -Stellung zum Stickstoff: 2,90 ppm. Das Signal von H_a -C(10) ist teilweise dem Septett bei 3,02 ppm überlagert. Weiter beobachtet man zwischen H_a und H_b eine geminale Kopplung von 14 Hz sowie eine Kopplung von 11 Hz zwischen H_a -C(10) und H-C(6) und eine solche von 3 Hz zwischen H_b -C(10) und H-C(6). Aufgrund der Signale sind diese drei Protonen zu keinen andern gekoppelt; vor allem ist keine Kopplung zwischen H-C(6) und H-C(5) festzustellen, was damit erklärt werden kann, dass der dihedrale Winkel zwischen diesen beiden Protonen 90° beträgt: Damit ist die Methylindolgruppe in exo-Position am bicyclischen System substituiert.

C. Die dritte Sequenz beinhaltet:



H-C(1) ist doppelt allylisch aktiviert und befindet sich am Kohlenstoffatom, das in α -Stellung zum Stickstoffatom positioniert ist: d, J = 6 Hz, bei 3,85 ppm. Dieses Proton ist gekoppelt mit H-C(2) (Entkopplungsexperiment), welches seinerseits eine cis-Kopplung mit H-C(3), J = 8 Hz, zeigt; das letztere zeigt eine schwache Kopplung zu einem der beiden Nachbarn an C(4), die bei 2,44 und 2,04 ppm erscheinen. Diese beiden Protonen an C(4) weisen eine geminale Kopplung von 18 Hz auf, was dadurch erklärt werden kann, dass das Vinylproton H-C(3) mit den beiden Protonen an C(4) etwa gleiche dihedrale Winkel bildet, d.h. der Winkel zwischen den π -Orbitalen der Doppelbindung und 2 H-C(4) ist praktisch gleich und liegt bei 30° [8]. Zwischen einem der beiden Protonen an C(4) und H-C(5) kann eine kleine Kopplung gemessen werden. Daraus ergibt sich, dass die Kohlenstoffatome 1, 2, 3 und 4 in einer Ebene zueinander liegen, und damit wird auch die bicyclische Struktur für 1 unterstützt.

Auch das ^{13}C -NMR.-Spektrum für Peduncularin ist mit der Struktur 1 im Einklang (siehe exper. Teil). Das Signal für C(11) wurde durch selektive heteronukleare Entkopplung

identifiziert durch Einstrahlung bei H-C(11): Da im ^1H -NMR.-Spektrum das Signal für H-C(11) überlagert wird vom m für H-C(6), wurden im ^{13}C -NMR.-Spektrum beide Signale (d) entkoppelt. Die Unterscheidung zwischen den beiden erfolgte durch Vergleich mit der Modellverbindung N-Isopropylpyrrolidin ($\text{N-CH}(\text{CH}_3)_2$): ^{13}C -NMR. ($\text{CDCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 17 : 3) $\delta = 55,1$ ppm). Diese Beobachtungen sind weitere Indizien dafür, dass das aliphatische Stickstoffatom mit einer Isopropylgruppe substituiert ist. Durch Behandeln mit CH_3I wird aus 1 das Methiodid 2a gebildet, welches sich mittels Ionenaustausch in das Methofluorid 2b überführen liess [9]. Pyrolyse von 2b ergab in 41 % die Hofmann-Base 3 ($M = 306$), dessen UV.-Spektrum mit demjenigen von 3-Vinylindol übereinstimmte [10]; 2-Vinylindolderivate ergeben ein deutlich verschiedenes UV.-Spektrum [11].

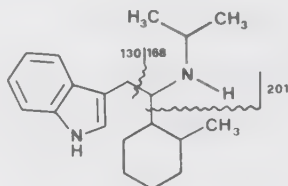
Der Basispek im Massenspektrum von 3 ist m/z 234 [$(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N})^+$]; das entsprechende Ion hat damit ein Stickstoffatom weniger (durch Abspaltung der $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe), welches ein weiterer Beweis für das Vorliegen eines Isopropylrests als Substituent am Stickstoffatom ist. Die Struktur von 3 wurde durch das ^1H -NMR.-Spektrum (360 MHz) bestätigt: Zusätzlich zum Signal des neuen Substituenten am Stickstoff (s bei 2,21 ppm) konnte die Isopropylgruppe am Stickstoffatom durch Signale bei 3,04 (Septett, H-C(11)), 1,08 und 1,07 ppm (2 d) sowie durch Entkopplungsexperimente erkannt werden. Die neu gebildete Doppelbindung zwischen

C(6)-C(10) wurde angezeigt durch Signale bei 6,57 (d, $J_{\text{trans}} = 16 \text{ Hz}$) und 6,40 ppm (d x d, $J_{\text{trans}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-C(5), H-C(6)}} = 8 \text{ Hz}$). Einstrahlung bei 3,14 ppm (H-C(5)) vereinfachte das Signal bei 6,40 ppm zu einem d ($J = 16 \text{ Hz}$). Wie vorher, ist H-C(5) zu zwei allylischen Protonen (2 H-C(4), 2,45 - 2,10 ppm) gekoppelt. Aus diesen Daten kann abgeleitet werden, dass die bei der Hofmann-Abbaureaktion neu entstandene Doppelbindung zwischen C(6) und C(10) liegt und damit die C(6)-N-Bindung gebrochen wurde. Die Nachbarschaft von H-C(5) und H-C(6), die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1 durch die fehlende Kopplung nicht direkt bewiesen werden konnte, ist in 3 evident. Aus dem NMR.-Spektrum ist auch ersichtlich, dass bei der Pyrolyse keine Wanderung einer Doppelbindung eingetreten ist, da vier olefinische Protonen (davon zwei der exo-Methylengruppe) gefunden werden. Weiter ist H-C(1) nach wie vor doppelt allylisch aktiviert und an das Kohlenstoffatom gebunden, welches sich in α -Stellung zum Stickstoffatom befindet (4,02 ppm, br s). Ebenso besteht zwischen H-C(5) und 2 H-C(4) eine vicinale Beziehung.

Die katalytische Hydrierung (H_2/PtO_2) von Peduncularin (1) in Eisessig führte in 65 % Ausbeute zu 1,2,3,7,8,9-Hexahydro-1,7-secopeduncularin (4, $M = 298$ ³⁾); das MS.-Spek-

³⁾ Mit Hilfe von Felddesorptions-Massenspektrometrie ermittelt.

trum von 4 zeigt drei charakteristische Fragmentationenpiks (m/z 130, 168, 201).



4

Neben der Hydrierung der beiden Doppelbindungen wurde auch die doppelt allylisch aktivierte C(1)-N(7)-Bindung hydrogenolytisch geöffnet. Das Vorliegen der C(6)-N(7)-Bindung in 1 wird auch durch das Ion m/z 201 im Massenspektrum von 4 angezeigt. Im ^1H -NMR.-Spektrum von 4 ist der Bereich von 6,8 - 3,5 ppm frei von Signalen. Die zusätzliche Methylgruppe zeigt sich im Signal bei 0,87 ppm (d), und zwei Signale (br s, 8,23 und 1,75 ppm) verschwinden bei D_2O -Zugabe. Damit wird das Vorhandensein von zwei H-N-Gruppen angezeigt. Des weiteren wurde 4 durch sein N(7)-Acetylderivat 5 ($M = 340$) charakterisiert (siehe exper. Teil).

Die damit für Peduncularin abgeleitete Struktur 1 zeigt die relative Konfiguration. Auf die vermutete Biogenese des Alkaloides wird in Teil II eingegangen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Abdampfoperationen wurden im Rotationsverdampfer (i. RV.) am Wasserstrahlvakuum bei max. 50° Wasserbadtemperatur ausgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel Merck HF₂₅₄, Typ 60-Platten. Farbreaktionen beim Besprühen der Dünnschichtplatten mit Ce(IV)sulfat (CR.)- sowie dem Kaliumiodoplatinat (KIP.)-Reagens [12]; Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.) an Kieselgel (Merck Lichrosorb SI 60, 5 µm) mit Varian Aerograph 8500 (Detektion: UV.-Detektor bei 280 nm, Angabe des Drucks in bar); UV.-Spektren in 99,5proz. Äethanol, Angaben in nm (log ϵ); IR.-Spektren in CHCl₃, Angaben in cm⁻¹; Massenspektren (MS.) aufgenommen mit Varian MAT 711, Angaben in m/z (rel. %), Hochauflösung nach der peak-matching-Methode; NMR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in CDCl₃, Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm), Kopplungskonstanten (J) in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quartett, m = Multipllett, br = breit.

Isolierung von Peduncularin [1]: Das Pflanzenmaterial wurde Mitte November 1977 bei Cockle Creek (Tasmanien) gesammelt (184 kg) und mittels eines Zerhackers zerkleinert. Dieses Material wurde über 1 Woche bei 25° getrocknet und anschliessend zu einem groben Pulver zermahlen (95,1 kg)

und mit CH_3OH so lange ausgezogen, bis kein positiver Mayer-Test mehr festgestellt werden konnte. Das Lösungsmittel wurde i. RV. abgezogen; als Rohextrakt konnte ein dicker Saft (8,3 kg) gewonnen werden. Dieser wurde in kleineren Portionen wie folgt aufgearbeitet: 1 kg Extrakt wurde mit 5 l Wasser und 375 ml Eisessig verrührt und für 1 Std. stehen gelassen. Die flüssige Phase wurde durch Filtration von Feststoffen befreit und anschliessend mit 1 l 25proz. NH_4OH auf pH 10 basisch gestellt; die dabei entstehende Suspension wird nochmals einer Filtration unterzogen. Die wässrige Phase wird 4mal mit 400, 300, 200 und 200 ml 5proz. wässr. H_2SO_4 -Lösung extrahiert. Der saure Extrakt wird mit 230 ml 25proz. NH_4OH wiederum basisch gestellt und 2mal mit 300 und 200 ml CHCl_3 geschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. RV. konnten 1,53 g Rohbasen erhalten werden. Total wurden 8,3 g Rohbasen gewonnen. Diese wurden anschliessend mittels Säulenchromatographie (Merck Kieselgel 60, Korngrösse 0,063 - 0,2 mm, 350 g, Elutionsmittel: Cyclohexan/ CHCl_3 /Essigsäureäthylester/Triäthylamin 9 : 6 : 4 : 1) gereinigt. Die Hauptfraktion enthielt 1,22 g Peduncularin; zusätzlich konnten in anderen Fraktionen noch Nebenalkaloide gewonnen werden, die Gegenstand weiterer Untersuchungen sind.

Peduncularin (1); (= 6-[Exo-(3'-indolyl)methyl]-7-isopropyl-

8-methylen-7-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en]). - Smp. 155 - 157⁰ (farblose Kristalle aus CHCl₃ [4]). - CR.: hellblau, schnell verblassend, nach 2 Min. bei 100⁰ hellgelb; KIP.: violett. - $[\alpha]_D^{19^0} = -24^0$ (CH₃OH, c = 1,2 [4]), $[\alpha]_D^{21^0} = -76^0$ (CHCl₃, c = 2,33). - UV.: $\lambda_{\max}$ 233 (4,51), 281 (3,77), 290 (3,71); $\lambda_{\min}$ 244 (3,14), 287 (3,68); Schulter: 274 (3,73). - IR.: 3490 (HN), 2990 (HC), 1690 (C=C), 1620 (C=CH₂), 1490, 1460 (Aromat), 895 (C=CH₂). - ¹H-NMR. (360 MHz): 8,24 (br s, 1 H-N, verschwindet bei D₂O-Zugabe); 7,60 (d, J ~ 7, H-C(4')); 7,31 (d, J ~ 8, H-C(7')); 7,18 und 7,11 (2 t, J ~ 7, H-C(5'), H-C(6')); 6,93 (s, H-C(2')); 5,94 (m, H-C(2)); 5,67 (br d, J ~ 8, H-C(3)); 4,94 und 4,81 (2 s, 2 H-C(9)); 3,85 (d, J = 6, H-C(1)); 3,1 - 2,85 (m, H-C(10), H-C(6), H-C(11), siehe theor. Teil); 2,8 - 2,5 (m, H-C(10), siehe theor. Teil); 2,49 (br s, H-C(5)); 2,48 - 2,40 (d x m, J = 18, H-C(4)); 2,08 - 2,00 (d x m, J = 18, H-C(4)); 1,32 und 1,17 (2 d, J = 6, 3 H-C(12), 3 H-C(13)). - Entkopplungsexperimente: Einstrahlung 5,67 → 5,94 (s mit Feinaufspaltung) + 2,48 - 2,40 (Verschärfung); 3,85 → 5,94 (d, J = 8); 3,00 → 2,8 - 2,5 (Veränderung) + 1,32 (s) und 1,17 (s); 2,05 → 5,67 (Verschärfung); in CDCl₃/CD₃OD 17 : 3: 5,90 (H-C(3)) → 4,00 (Verschärfung (H-C(2)) + 2,43 - 2,60 (Verschärfung (H-C(4)); 2,82 (H-C(5)) → 2,43 - 2,60 (Verschärfung). - ¹³C-NMR. (25,2 MHz, off-resonance): 149,8 (s, C(8)); 136,1 (s, C(7a')); 130,4 und 128,4 (2 d, C(2) und C(3)); 127,7 (s, C(3a')); 121,8, 121,3, 119,1 und 119,0 (4 d, C(2), C(4'), C(5'), C(6')); 114,8 (s, C(3'));

110,9 (d, C(7')); 101,3 (t, C(9)); 69,9 (d, C(1) [13]); 60,4 (d, C(6) [13]); 50,9 (d, C(11)); 45,9 (d, C(5)); 40,1 (t, C(10)); 34,2 (t, C(4)); 23,6 und 22,7 (2 qa, C(12), C(13)). - MS.: 292 (1, M^{+} , $[C_{20}H_{24}N_2]^{+}$), 162 (100, $[C_{11}H_{16}N]^{+}$), 130 (9, $[C_9H_8N]^{+}$), 120 (30, $[C_8H_{10}N]^{+}$), 91 (27, $[C_7H_7]^{+}$), 70 (6, $[C_4H_8N]^{+}$).

$C_{20}H_{24}N_2 \cdot CHCl_3$	Ber. C 61,25	H 6,12 %
(411,81)	Gef. C 61,3	H 6,4 %

Hofmann-Abbau von Peduncularin (1). - In 3 ml frisch destilliertem CH_3NO_2 wurden 100 mg 1 mit 0,5 ml CH_3I behandelt. Nach 2,5 Std. bei 20^0 wurde das Lösungsmittel i. RV. entfernt; im lackartigen Rückstand konnte kein 1 mehr nachgewiesen werden. Das Peduncularin-methiodid (2a) wurde mit Hilfe eines Ionentauschers (Amberlite IRA 400, F^- , CH_3OH/H_2O 1 : 1) ins Methofluorid 2b übergeführt, auf 9 Kugelhöhre (5 ml) verteilt und das Lösungsmittel in der Weise entfernt, dass ein möglichst gleichmässiger Film an der Innenwandung entstand. Dieses Material wurde anschliessend pyrolysiert (Metallbad, 175^0 , 0,007 Torr, je 3 - 5 Min.). Die leicht braunen Destillate wurden in $CHCl_3$ aufgenommen, wobei nach Entfernen des Lösungsmittels i. RV. total 64,5 mg Rückstand erhalten wurden. Dieser wurde mittels präparativer Schichtchromatographie (Cyclohexan/Essigsäureäthylester/Aether/25proz. NH_4OH 40 : 40 : 20 : 1) und HPLC. (170 bar, 400 ml/Min.) gereinigt. Es wurden 41 mg Hofmann-

Base 3 als viskoses Öl erhalten. - CR.: braun. - UV.: $\lambda_{\max}$ 224 (4,42), 258 (4,29), 280 (3,98); $\lambda_{\min}$ 242 (4,09), 272 (3,97); Schulter: 252 (4,21), 297 (3,80). UV. von 3-Vinylindol: $\lambda_{\max}$ 225 (4,4), 258 (4,21), 282 (3,95); Inflexionen: 253 (4,13), 278 (4,94), 289 (3,89), 297 (3,80) [10]. - IR.: 3490 (HN), 1660, 1460, 907. - $^1\text{H-NMR}$. (360 MHz): 8,18 (br s, HN); 7,89 (d, $J = 8$, H-C(4')); 7,30 (d, $J = 8$, H-C(7')); 7,24 - 7,10 (m, H-C(2'), H-C(5'), H-C(6')); 6,57 (d, $J = 16$, H-C(10)); 6,40 (d x d, $J = 16$; 8, H-C(6)); 5,92 - 5,84 (m, H-C(3)); 5,73 (br d, $J = 10$, H-C(2)); 5,28 (s, H-C(9)); 5,05 (s mit Feinaufspaltung, H-C(9)); 4,02 (br s, H-C(1)); 3,14 (m, qa-ähnlich, H-C(5)); 3,04 (Septett, $J = 6$, H-C(11)); 2,45 - 2,10 (m, 2 H-C(4)); 2,21 (s, 3 H-C-N(7)); 1,08 + 1,07 (2 d, $J = 6$, 3 H-C(12), 3 H-C(13)). - Entkopplungen: Einstrahlung 4,00 $\longrightarrow$ 5,94 (Veränderung) + 5,05 (s) + 2,45 - 2,10 (Veränderung); 3,14 $\longrightarrow$ 6,40 (d, $J = 16$) + 2,45 - 2,10 (starke Veränderung); 3,04 $\longrightarrow$ 1,08 + 1,07 (2 s). - MS.: 306 (75, $\text{M}^{+\cdot}$, $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2]^{+\cdot}$), 291 (26), 235 (56), 234 (100, $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}]^{+\cdot}$), 233 (24), 232 (44), 230 (12), 220 (13), 219 (20), 218 (24), 217 (18), 214 (17), 207 (22), 206 (13), 204 (13), 193 (14), 180 (22), 162 (14), 156 (23), 154 (10), 144 (48, $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}]^{+\cdot}$), 143 (45, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^{+\cdot}$), 131 (11), 130 (69, $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}]^{+\cdot}$), 125 (14), 119 (29), 118 (89, $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}]^{+\cdot}$), 117 (41, $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]^{+\cdot}$ und $[\text{C}_9\text{H}_9]^{+\cdot}$, 1 : 2 -Gemisch), 115 (20), 110 (20), 91 (52, $[\text{C}_7\text{H}_7]^{+\cdot}$).

1,2,3,7,8,9-Hexahydro-1,7-secopeduncularin (4). - Es wurden 100 mg 1 in 5 ml Eisessig mit H_2 und 21 mg PtO_2 (Heraeus) während 18 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und die Lösung wurde mit 2 ml Wasser verdünnt, mit NH_4OH -Lösung basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit präparativer Schichtchromatographie (Cyclohexan/ $CHCl_3$ /Essigsäureäthylester/Triäthylamin 9 : 6 : 4 : 1) gereinigt, wobei 65 mg farbloses Öl erhalten wurde. - CR.: hellbraun. - UV.: λ_{max} 224 (4,35), 282 (3,67), 290 (3,61); λ_{min} 243 (2,98), 287 (3,60); Schulter: 275 (3,64). - IR.: 3490 (HN), 2965, 2930, 1580, 1460. - 1H -NMR. (360 MHz): 8,23 (br s, H-N(1')); 7,60 (d, J = 8, H-C(4')); 7,30 (d, J = 8, H-C(7')); 7,16 + 7,09 (2 t, J = 8, H-C(5'), H-C(6')); 6,93 (s, H-C(2')); 3,03 (d mit Feinaufspaltung, J = 10, H-C(10)); 2,92 (Septett, J = 6, H-C(11)); 2,82 - 2,70 (m, H-C(10), H-C(6)); 2,16 (br s, H-C(5)); 1,75 (br s, H-N(7)); 1,50 - 1,10 (m, H-C(8), 2 H-C(1), 2 H-C(2), 2 H-C(3), 2 H-C(4)); 0,99 + 0,97 (2 d, J = 7, 3 H-C(12), 3 H-C(13)); 0,87 (d, J = 7, 3 H-C(9)). D_2O -Austausch: Verschwinden der Signale bei 8,23 und 1,75. - MS.: 298 (<1, M^{+} , bestimmt durch FD.-MS.), 201 (3), 168 (100), 130 (11), 72 (23).

7-Acetyl-1,2,3,7,8,9-hexahydro-1,7-secopeduncularin (5). - In 2 ml destilliertem Essigsäureanhydrid wurden 40 mg rohes 4 in Gegenwart von 30 mg wasserfreiem Natriumacetat 18 Std.

bei 18⁰ gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend i. RV. entfernt bei 50⁰ Wasserbadtemperatur und der Rückstand nach Behandeln mit 7 ml eines 1 : 1 -Gemisches von 1,2 N NaOH/CHCl₃ mit CHCl₃ extrahiert. Nach chromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Essigsäureäthylester/CHCl₃/Triäthylamin 9 : 4 : 6 : 1) wurden 36 mg (84 %)

5 als viskoses Öl erhalten. - KIP.: hellgelb. - UV.:

$\lambda_{\max}$ 222 (4,36), 282 (3,63), 290 (3,57); $\lambda_{\min}$ 243 (3,07), 288 (3,55); Schulter: 275 (3,56). - IR.: 3490 (HN), 2940, 1620 (C=O), 1450. - ¹H-NMR. (100 MHz): 9,1 (br s, H-N(1')); 7,6 - 6,8 (m, H-C(2'), H-C(4'), H-C(5'), H-C(6'), H-C(7')); 3,8 - 2,4 (m, 2 H-C(10), H-C(11), H-C(6)); 2,2 - 1,0 (m, H-C(5), H-C(8), 2 H-C(1), 2 H-C(2), 2 H-C(3), 2 H-C(4), 3 H-C(12), 3 H-C(13), COCH₃); 0,85 (d, J = 7, 3 H-C(9)). - MS.: 340 (3, M⁺, [C₂₂H₂₃N₂O]⁺), 239 (68, [C₁₇H₂₁N]⁺), 210 (100, [C₁₃H₂₄NO]⁺), 168 (90, [C₁₁H₂₂N]⁺), 130 (16).

Literaturverzeichnis

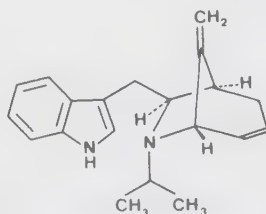
- [1] S.R. Johns & J.A. Lamberton in R.H.F. Manske, Ed.,
"The Alkaloids" 14, 326 (1973).
- [2] B.F. Anderson, G.B. Robertson, H.P. Avey, W.F.
Donovan, I.R.C. Bick, J.B. Bremner, A.J.T. Finney,
N.W. Preston, R.T. Gallagher & G.B. Russell, J. Chem.
Soc., Chem. Commun. 1975, 511.
- [3] D.S. Bhakuni, M. Silva, S.A. Matlin & P.G. Sammes,
Phytochemistry 15, 574 (1976); M. Bittner, M. Silva,
E.M. Gopalakrishna, W.H. Watson, V. Zabel, S.A. Mat-
lin & P.G. Sammes, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978,
79.
- [4] I.R.C. Bick, J.B. Bremner, N.W. Preston & I.C. Cal-
der, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1971, 1155.
- [5] J.A. Joule, "Specialist Periodical Reports", Vol. 3,
The Chemical Society, London 1973, p. 192.
- [6] I.R.C. Bick & R.T. Gallagher, Abstract E 8, 10th
IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products,
Otago, New Zealand, 1976.
- [7] M. Hesse, "Indolalkaloide" in "Progress in Mass
Spectrometry", Vol. 1, Verlag Chemie, Weinheim, 1974.

- [8] L.M. Jackman & S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Ed., Pergamon Press, Oxford, 1969, p. 273.
- [9] A. Guggisberg, M.M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 57, 414 (1974).
- [10] W.E. Noland & R.J. Sundberg, *J. Org. Chem.* 28, 884 (1963).
- [11] M. Lampe-Tirions, M. Kaisin & J. Pecher, *Bull. Soc. Chim. Belges* 80, 27 (1971).
- [12] E. Schlittler & J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* 35, 29 (1952).
- [13] P.C. Ruenitz, *J. Org. Chem.* 43, 2910 (1978).

Teil II: Beiträge zur Totalsynthese von Peduncularin

Einführung

In Teil I wurde für das Indolalkaloid Peduncularin die Struktur 1 abgeleitet (relative Konfiguration) [1].



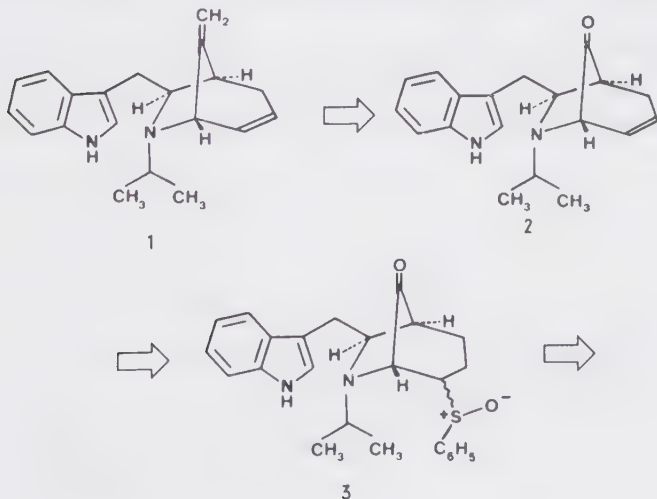
1, Peduncularin

Als strukturelle Besonderheit ist die Isopropylgruppe als Substituent des aliphatischen Stickstoffatoms zu vermerken. Da Peduncularin wie andere Indolalkaloide auch in der Natur aus einem Tryptamin-Derivat und einer Monoterpeneinheit synthetisiert wird, wird vermutlich im Laufe der Biogenese die Isopropylgruppe von der Monoterpeneinheit auf das aliphatische Stickstoffatom übertragen. Vorläufer von 1 mit demselben strukturellen Merkmal sind jedoch bis heute aus *Aristotelia peduncularis* (Labill.) Hook. f. nicht isoliert worden. Aus diesem Grund wurde für die retrosynthetische Analyse keine aus einer für 1 postulierbaren Biosynthese abgeleiteten Aspekte berücksichtigt.

Retrosynthetische Analyse

Es erscheint vernünftig, die exocyclische Doppelbindung in 1 mit Hilfe einer Wittig-Reaktion ganz am Schluss der Synthese einzuführen [2]. Anstelle einer Wittig-Reaktion bietet sich als Alternative die Peterson-Olefinierung an, wofür gerade in letzter Zeit sehr interessante Beispiele publiziert wurden [3]. Damit ist für beide Möglichkeiten die Verbindung 2 das Ausgangsmaterial. Die Bildung der endocyclischen Doppelbindung könnte durch Sulfin säure-elimination des Sulfoxids 3 erfolgen [4] (Schema 1).

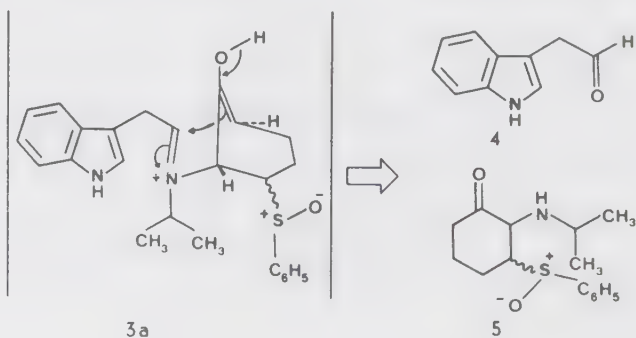
Schema 1



Der eigentliche Schlüsselschritt für die Bildung von 3 ist der Aufbau des aliphatischen Azabicyclo[3.2.1]-Systems. Eine Reaktion wäre vorteilhaft, die in einem Schritt den Indol- mit dem aliphatischen Teil unter gleichzeitiger Ausbildung des bicyclischen Systems verbinden würde. Dafür könnte die Eigenschaft von sekundären Aminen ausgenutzt werden, die bei der Reaktion mit Aldehyden Immoniumsalze bilden, die dann - wie in der Mannich-Reaktion - durch Angriff eines Nucleophils in tertiäre Amine überführt werden können.

Dieses Reaktionsprinzip könnte hier so angewendet werden, dass ein substituiertes 2-Aminocyclohexanon-Derivat mit Indolyl-3-acetaldehyd reagieren würde. Das intermediär entstehende Immoniumion würde über die Enolform des Cyclohexanon-Derivats 3a abgefangen (Schema 2). Nach dieser

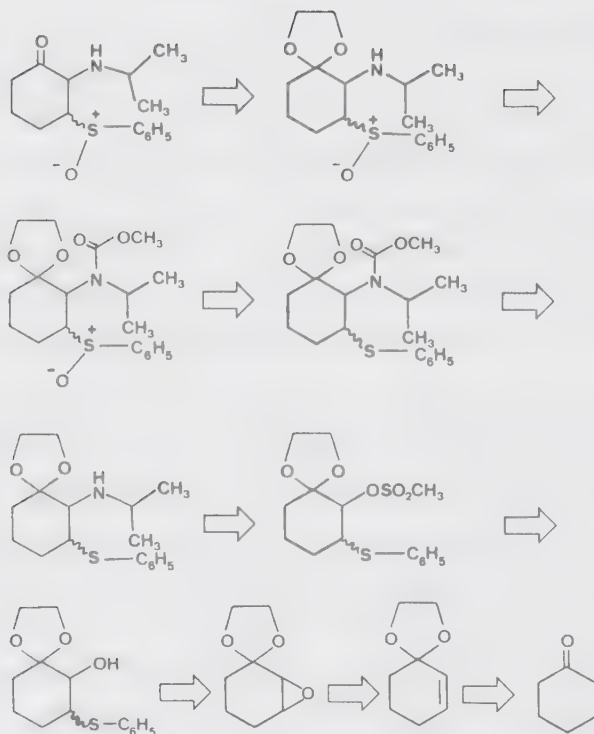
Schema 2



Sequenz würde im gleichen Reaktionsschritt der Indol- mit dem aliphatischen Teil des Zielmoleküls 1 verbunden werden unter gleichzeitiger Synthese des gesuchten bicyclischen Systems. Ein weiterer Vorteil dieser Methode wäre, dass Peduncularin in konvergenter Art aus zwei voneinander unabhängig synthetisierbaren Teilstücken aufgebaut werden könnte. Die beiden Vorläufer für die Verbindung 3 wären demnach die Bausteine 4 und 5. Indolyl-3-acetaldehyd (4) lässt sich aus Tryptophan und unterchloriger Säure in guter Ausbeute in einem Schritt herstellen [5].

Für die Verbindung 5 muss beachtet werden, dass die freie Keto- bzw. Aminogruppe wenn möglich erst kurz vor der Reaktion mit 4 vorliegen, um intermolekulare Reaktionen zwischen den beiden funktionellen Gruppen von 5 zu verhindern. Als Schutzgruppe für Carbonyle bieten sich Acetale oder Dithiane an. Für die Einführung der beiden Heteroatome an C(2) und C(3) eignen sich Additionsreaktionen an Doppelbindungen bzw. an doppelbindungsäquivalente Synthone (z.B. Epoxide) oder Substitutionsreaktionen, wie in Schema 3 dargestellt. Neben Tryptophan wäre damit aufgrund leicht verständlicher chemischer Reaktionen Cyclohexanon als Ausgangsmaterial für die Totalsynthese von Peduncularin (1) anzunehmen.

Schema 3



Beispiele für nucleophile Addition an Immoniumsalze

Da es sich bei der Reaktion der Verbindungen 4 und 5 zu 3 um die Schlüsselreaktion bei der Totalsynthese von Peduncularin handelt, wurde auf erfolgreich durchgeführte Reaktionen dieses Typs besonders geachtet. Es zeigt sich, dass

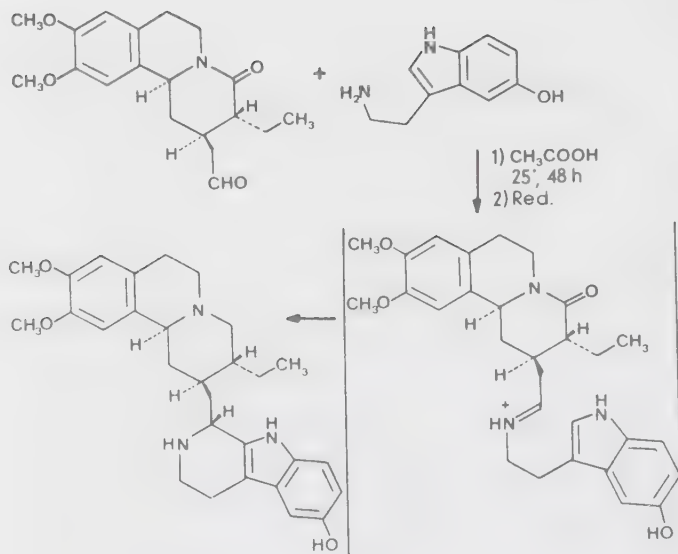
diese Reaktion schon oft bei Alkaloidsynthesen eingesetzt wurde, wie die folgenden Beispiele illustrieren sollen ¹⁾.

Angriffe von Nucleophilen an Immoniumsalze sind in Form der Mannich-Reaktion bereits seit 1912 bekannt. Als Beispiel sei hier auf die Totalsynthesen von Alkaloiden des Tropan-Typs (1917) sowie von Spartein (1961) hingewiesen.

Unter dem Namen Pictet-Spengler versteht man die Reaktion von biogenen Aminen (z.B. Tryptamin oder Tyramin) mit Aldehyden, woraus über intermediär entstehende Immoniumionen Tetrahydro- β -carboline bzw. Tetrahydroisochinoline gebildet werden. Ein Beispiel aus neuerer Zeit ist die Synthese von Tubulosin (6), in der die beiden Hauptteile (Indol- und Isochinolin-Teil) mittels einer Reaktion dieses Typs miteinander verknüpft werden [8] (Schema 4).

¹⁾ Es sei darauf hingewiesen, dass in der Biogenese der Bisindolalkaloide die beiden Indol-Bausteine über die Mannich-Reaktion miteinander verbunden werden können (z.B. Pleiomutin [7]).

Schema 4



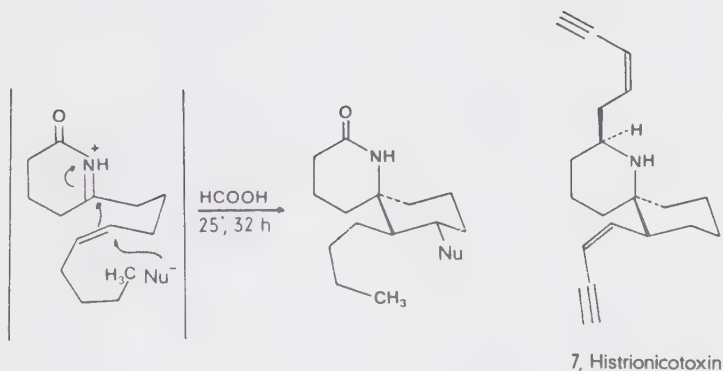
6, Tubulosin

Erst kürzlich konnten zu diesen eindrucklichen Beispielen über die Mannigfaltigkeit der Mannich-Reaktion noch weitere hinzugefügt werden, die auch zur Synthese von Alkaloiden mit sehr unterschiedlichen Gerüsten benützt werden konnten.

Schoemaker und Speckamp sowie Evans und Thomas benutzten diese Reaktion zur Darstellung von Azaspiranen [9], [10]. Dieser Gerüsttyp ist zur Hauptsache bei Alkaloiden vertreten, die aus Tieren isoliert werden, wie z.B. das aus der

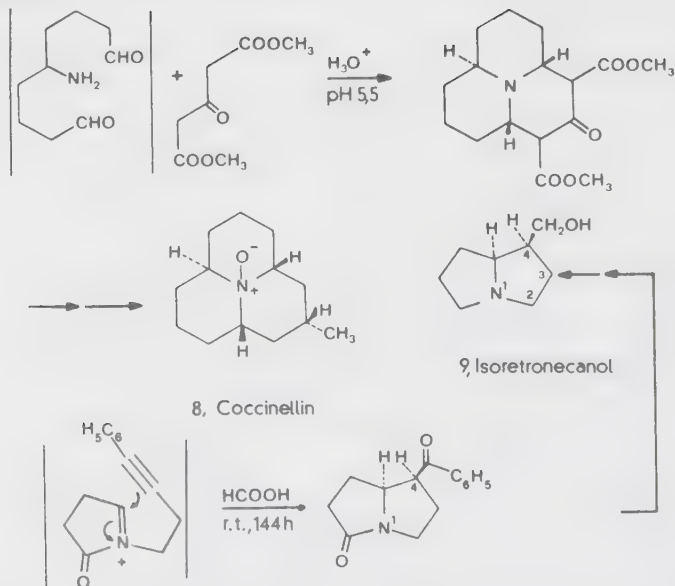
Gattung der Baumsteigerfrösche erhaltene Histrionico-
toxin (7) [11] (Schema 5).

Schema 5



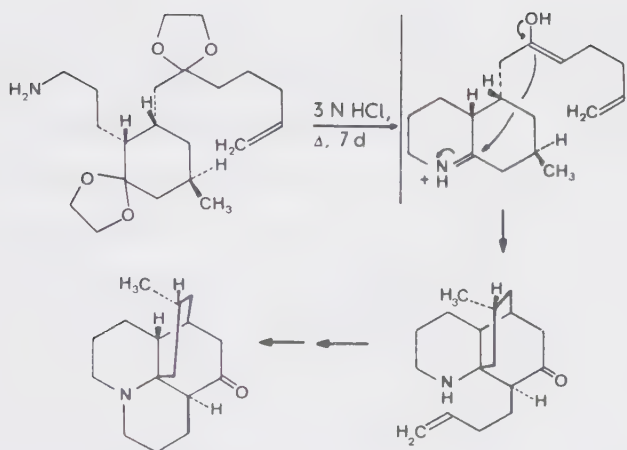
Auch doppelte Cyclisierungen lassen sich mit dieser Reaktion ausführen, wie an Beispielen gezeigt wurden, die zu Izidin-Alkaloiden führten. Das aus Marienkäfern isolierte Alkaloid Coccinellin (8) veranschaulicht diese Reaktion deutlich [12], [13]. Ein weiteres, besonders gut studiertes „Beispiel ist Isoretronecanol (9) bzw. das an C(4) isomere Trachelanthamidin, für welche in der Zeit von 1977 - 79 mindestens sieben verschiedene Synthesewege publiziert worden sind, z.B. [14] (Schema 6).

Schema 6

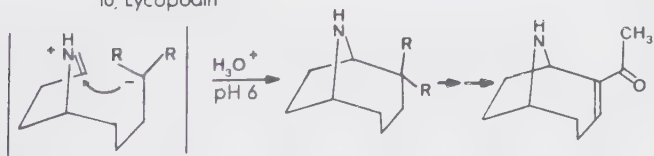


Mit Hilfe der Mannich-Reaktion lassen sich auch aliphatische polycyclische Systeme aufbauen, bei denen sich das Stickstoffatom im Gegensatz zu den Izidin-Alkaloiden nicht in Brückenkopf-Position befindet. Dafür sei die Totalsynthese von Lycopodin (10) angeführt [15]. Als letzte Beispiele für die Leistungsfähigkeit der Reaktion sei noch auf die Totalsynthese von Anatoxin-a (11) [16] und der nach dem gleichen Prinzip zugänglichen, den Mitomycinen verwandeten Verbindung 12 hingewiesen; auch das Azaadamantansystem 13 wurde auf ähnliche Weise hergestellt [17], [18] (Schema 7).

Schema 7

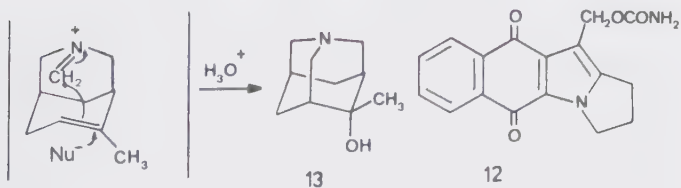


10, Lycopodin



R = akt. Gruppe

11, Anatoxin-a



13

12

Eigene Arbeiten

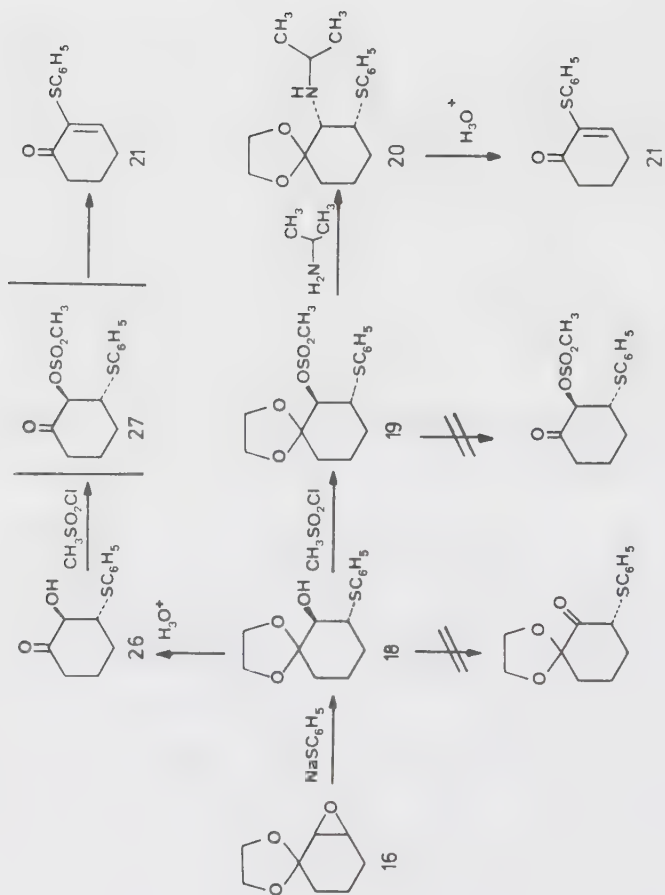
Wie im Abschnitt "Retrosynthetische Analyse" (Schema 3) abgeleitet, ist Cyclohexanon ein mögliches Ausgangsmaterial für die Herstellung der Verbindung 5, einer Schlüsselverbindung für die Totalsynthese von Peduncularin (1).

Cyclohexanon wurde nach einer publizierten Methode [19], [20] über die Bromacetalisierungs- und Dehydrohalogenierungsreaktion in die Verbindung 15 übergeführt (Schema 8). Die Ausbeuten über beide Stufen lagen stets zwischen 65 - 80 %. Für die anschliessende Epoxidierung zur Verbindung 16 musste beachtet werden, dass die Acetalgruppierung in 15 ausserordentlich säurelabil ist und die bei der Epoxidierung entstehende 3-Chlor-benzoesäure in Gegenwart von Spuren von Wasser (Aufarbeitung) das Acetal in die entsprechende Carbonylverbindung zurückverwandelte. Aus diesem Grund wurde die Reaktion über 48 Std. bei 20⁰ in Gegenwart eines NaHCO₃-Puffers in CH₂Cl₂ ausgeführt [21]. Auch bei längerer Reaktionszeit (bis 1 Woche) liess sich die Ausbeute nicht über 60 % steigern. Als Nebenprodukt wurde dann 1,1,2,2-Tetrachloräthan (durch radikalische Kopplung zweier Lösungsmittelmoleküle) beobachtet, sichtbar durch ein s im ¹H-NMR.-Spektrum bei 6,0 ppm. Da die Destillation zur Zerstörung des Produktes führte, wurde für die nächste Stufe nur rohes 16 eingesetzt.

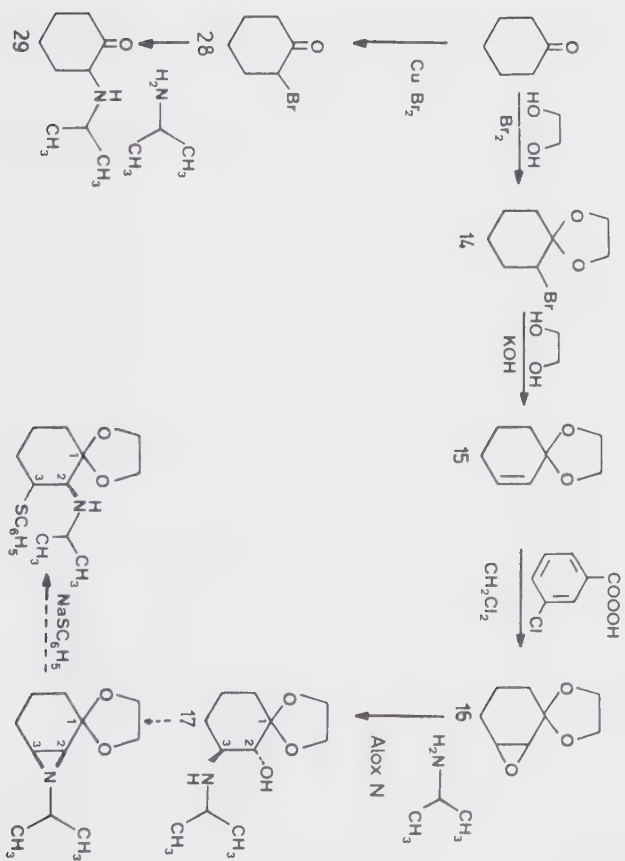
In der nächsten Stufe (16→17) erfolgte die nucleophile Oeffnung des Epoxids mit Natriumthiophenolat. Wie erwartet, fand der Angriff nur an demjenigen Oxiran-Kohlenstoff statt, der am weitesten von der Acetalgruppe entfernt ist (^1H -NMR.-Spektrum von 18: 3,4 ppm, d, $J = 11$). Interessanterweise verlief die Reaktion bedeutend sauberer, wenn zur Erzeugung des Thiophenolat-Anions NaBH_4 anstelle von NaH verwendet wurde. Zur Trennung des Hauptproduktes von überschüssigem Thiophenol und nicht reagiertem Alken 15 eignete sich die präparative Trennung mittels HPLC. besonders gut (siehe exper. Teil).

Neben diesem Experiment wurde auch versucht, das Epoxid 16 mit Isopropylamin, welches an neutralem Aluminiumoxid aufgezogen war, umzusetzen [22] (Schema 8). Vorversuche, Aluminiumoxid als Säulenmaterial einzusetzen und die Reaktion durch Eluieren des Epoxids 16 ablaufen zu lassen, führten zur Rückgewinnung des Ausgangsmaterials. Zur Erreichung längerer Reaktionszeiten wurde anschliessend das Aluminiumoxid in einer ätherischen Lösung von 16 und Isopropylamin als Aufschlammung benutzt. Der gewünschte Aminoalkohol 17 konnte auf diese Weise erhalten werden, doch trat während der Aufarbeitung bei Ansätzen über 1 g starke Oxidation auf (das rohe Produkt färbte sich innerhalb 1 Std. dunkel). Dieser Weg wurde nicht weiter verfolgt, weil das Stickstoffatom als Nucleophil das Epoxid ebenfalls

Schema 8 (1. Teil)



Schema 8 (2. Teil)



an der weniger gehinderten Seite öffnete ($^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum von 17: 3,3 ppm, d, $J = 11$ und 2,9 ppm, Septett, $J = 6$). Damit wäre eine weitere Sequenz von Reaktionen nötig gewesen, die die Aminofunktion um eine C_1 -Einheit, nämlich von C(3) nach C(2), verschoben hätte (z.B. durch Synthese des Aziridins unter anschliessender Oeffnung mit Natriumthiophenolat), wie durch die gestrichelte Linie in Schema 8 angedeutet ist.

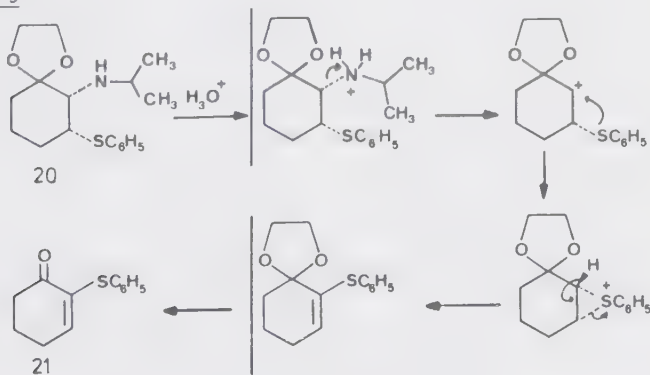
Für die Einführung des Stickstoffatoms in die Verbindung 18 am zur Acetalgruppe α -ständigen Kohlenstoff wurde zuerst die Methode der reduktiven Aminierung ausprobiert. [6] (Schema 8). Dazu war es notwendig, in 18 die Hydroxyl- zur Carbonylgruppe zu oxidieren. Vermutlich aus sterischen Gründen verlief keine Oxidationsmethode im gewünschten Sinn: Neben Polymeren konnte nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Für diese Reaktion wurden folgende Reagenzien verwendet: Pyridiniumchlorochromat [23], Pyridiniumdichromat [24], Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid [25], Dimethyldisulfid/N-Chlorsuccinimid [26] und Collins-Oxidation [27].

Als nächste Möglichkeit wurde die direkte Substitution der Hydroxylgruppe in 18 in eine Isopropylaminogruppe versucht. Die Ueberführung der Hydroxylgruppe in das entsprechende Mesylat 19 verlief praktisch quantitativ. Die Substitutionsreaktion des Mesylats gegen eine Isopro-

pylaminogruppe war aus sterischen Gründen problematisch, weshalb recht drastische Bedingungen gewählt wurden. Tatsächlich verlief die Reaktion im Bombenrohr bei 120° während 15 Std. überraschend gut, konnten doch in Ansätzen bis 1 g nach Chromatographie Ausbeuten um 60 % erhalten werden.

Zur Synthese des Ausgangsmaterials 5 für die Cyclisierung mit Indolyl-3-acetaldehyd (Schema 2) wäre nun nur noch die Hydrolyse der Acetalgruppe nötig gewesen. Diese Reaktion gelang aber unter keinen der hier angeführten Bedingungen. Bei schwach saurer Hydrolyse wurde nur Ausgangsmaterial zurückisoliert (Bedingungen: 1 N wässr. HCl/CH₃OH 1 : 1; 2 N wässr. H₂SO₄/CH₃CH₂OH 1 : 2 [28]; 15proz. wässr. H₂SO₄/SiO₂ [29]; 80 % CH₃COOH [30]; (CH₃)₃SiI [31]). Unter stärker sauren Bedingungen (z.B. 2proz. CH₃CHOHCH₃ in CHCl₃/conc. HCl, 2phasig [32]) entstand vermutlich auf dem in Schema 9 angegebenen Weg die Verbindung 21.

Schema 9

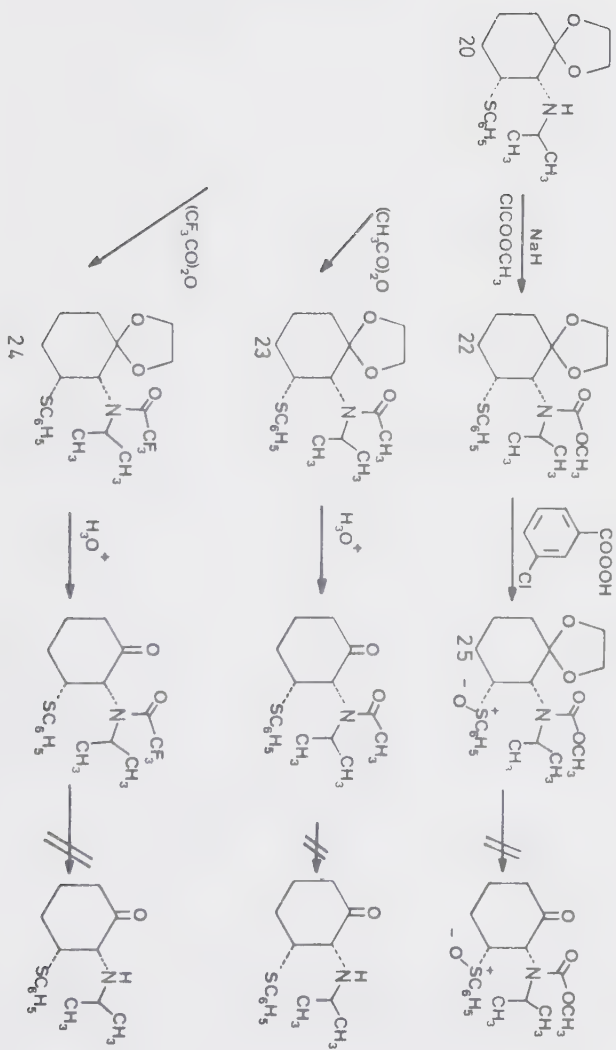


Die Strukturableitung für 21 erfolgt mittels ^1H -NMR.-Spektroskopie: Das Signal für das Vinylproton erscheint bei 6,4 ppm als t. Bei 3-Phenylthio-2-cyclohexenon, einem Isomeren zu 21, würde man für das Vinylproton an C(2) eine chemische Verschiebung von 5,6 ppm erwarten.

Zur Vermeidung der Abspaltung der Isopropylaminogruppe und zur selektiven Oxidation des Schwefels zum Sulfoxid wurde das Stickstoffatom in 20 durch die N-Acetyl bzw. N-Methoxycarbonylgruppe 23 bzw. 22 geschützt (Schema 10). Die Acetylierung erfolgte nach Standardbedingungen problemlos, doch konnte die N-Methoxycarbonylverbindung 22 nur durch Umsatz von 20 mit NaH und anschliessender Versetzung mit Chlorameisensäuremethylester erzielt werden. Die Ausbeute liess sich jedoch nicht über 50 % steigern.

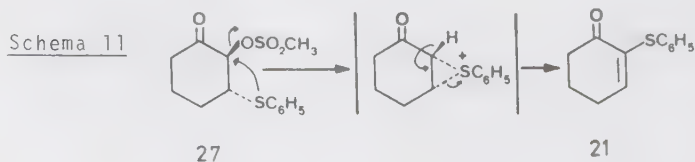
Die Hydrolyse des Acetals bei der N-Acetylverbindung gelang am besten in 80proz. wässr. Ameisensäure, doch trat bei der daran anschliessenden Hydrolyse der N-Acetylgruppe vollständige Zersetzung der Carbonylverbindung ein. Unter schwächer basischen Bedingungen, wie sie für die Hydrolyse der N-Trifluoracetylgruppe nötig sind (unter gleichen Bedingungen darstellbar wie die N-Acetylverbindung 23), wurde das gleiche Resultat beobachtet. Leider war die N-Methoxycarbonylverbindung 22 gegenüber den Acetal-Hydrolysebedingungen nicht stabil: Es erfolgte zuerst die Hydrolyse der Amino-Schutzgruppe unter anschliessender Reaktion zu 21.

Scheme 10



Für diese in Schema 9 angegebene Reaktion spielt die Nucleophilie des Schwefelatoms eine bedeutende Rolle. Um diese Eigenschaft herabzusetzen und um die in einer späteren Stufe auszuführende Sulfinsäureelimination zu ermöglichen, wurde die N-Methoxycarbonylverbindung 22 mit einem Äquivalent m-Chlorperbenzoesäure bei -78° in guter Ausbeute zum entsprechenden Sulfoxid 25 umgesetzt. Die Hydrolyse der Acetalgruppe gelang jedoch auch bei der Verbindung 25 nicht (Schema 10).

Ein anderer Ausweg aus dieser Situation wäre, die Abspaltung der Acetalgruppe auf einer früheren Stufe zu versuchen. Im Gegensatz zur Mesylverbindung 19 (Zurückisolierung von Ausgangsmaterial) gelang die Hydrolyse bei der Hydroxyverbindung 18 in über 90 % Ausbeute. Die Einführung der Isopropylaminogruppe bei der Verbindung 26 (Schema 8, 2. Teil) verlangte aber zuerst die Ueberführung der Hydroxyl- in eine Weggangsgruppe. Obwohl die Mesylierung der Hydroxylgruppe problemlos verlief, war das entsprechende Mesylat 27 nicht stabil. Es formte sich bei 20° innerhalb von 2 Tagen oder in Gegenwart von Kieselgel (Chromatographie!) sofort in die Verbindung 21 (Schema 11) um.



Da bis anhin die Schlüsselreaktion für die Totalsynthese von Peduncularin, nämlich die Cyclisierung eines substituierten Isopropylaminocyclohexanon-Derivats mit Indolyl-3-acetaldehyd (Schema 2) nicht untersucht werden konnte, andererseits aber die Phenylthiogruppe nur zum Zweck der Einführung einer Doppelbindung auf einer späteren Stufe benötigt wird, wurde als nächstes versucht, auf diese Gruppierung zu verzichten, da sie wegen ihres nucleophilen Charakters zu starken Nachbargruppenwechselwirkungen Anlass gegeben hat. Damit wird die Synthese von 2-Isopropylaminocyclohexanon als Modellverbindung für die beschriebene Cyclisierung notwendig.

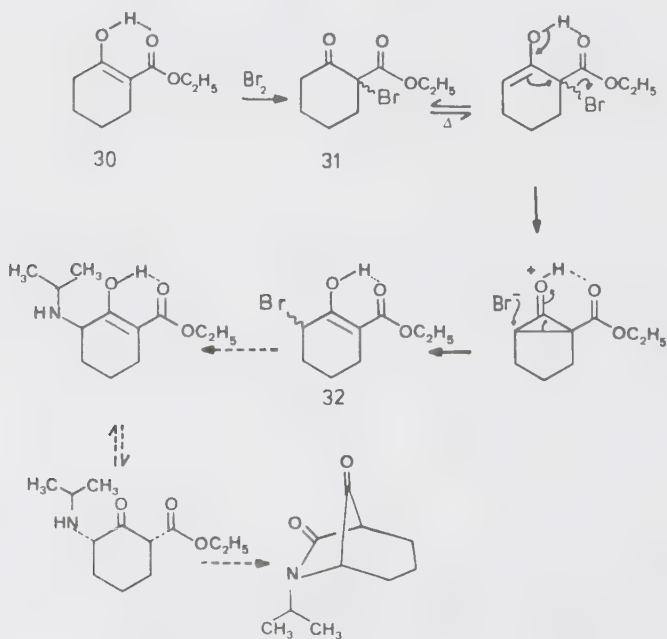
2-Bromcyclohexanon (28) (Schema 8, 2. Teil), darstellbar nach einer neueren Anleitung von Brown et al. [33], wurde mit Isopropylamin umgesetzt. 2-Isopropylaminocyclohexanon (29) war als Hydrobromid stabil, zersetzte sich jedoch nach basischem Ausschütteln und Destillation innerhalb von 2 Std. vollständig durch intermolekulare Reaktion der beiden funktionellen Gruppen.

Nachdem alle Versuche zur Hydrolyse der Acetalgruppe fehlgeschlagen waren, wurde als nächstes die Möglichkeit untersucht, die Carbonylfunktion durch ihre Enolform zu schützen. Dies wäre z.B. der Fall bei 2-Carboäthoxycyclohexanon (30)

(Schema 12), wenn es gelänge, in α -Stellung zur Carbonylgruppe die Isopropylaminogruppe einzuführen.

Interessanterweise führt die Bromierung von 2-Carboäthoxycyclohexanon 30 zu einer instabilen 2-Bromcarbonylverbindung 31, die sich beim Stehenlassen oder Destillieren in die 6-Bromcarbonylverbindung 32 im Sinn einer Favorskii-ähnlichen Reaktion umsetzt [34] (Schema 12).

Schema 12

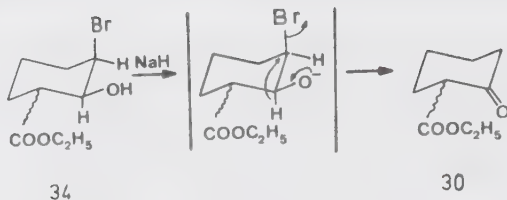


In Verbindung 32 liegt damit ein System vor, welches - in Analogie zu 2-Bromcyclohexanon - mit Isopropylamin eine Substitutionsreaktion eingehen könnte; ebenso lässt sich vorstellen, dass durch Abfangen der zueinander cis-ständigen Substituenten an C(2) und C(6) in 32 eine intramolekulare Cyclisierung zum gewünschten Bicyclo[3.2.1]-System möglich ist, wie in den Schemata 12 und 14 angegeben.

Entgegen den Erwartungen liess sich jedoch kein Umsatz von 6-Brom-2-carboäthoxycyclohexanon (32) mit Isopropylamin zur entsprechenden Isopropylaminocarbonylverbindung 33 erzielen (Schema 14). Bei allen ausgeführten Versuchen (Reaktion einer ätherischen Lösung von 32 mit 1 oder 2 Äquivalenten Isopropylamin bei 20° oder 120° im Bombenrohr während mehrerer Std.) wurde nur Ausgangsmaterial zurückisoliert.

Um diese Schwierigkeit zu beheben, wurde versucht, die Carbonylgruppe mit NaBH_4 zu reduzieren. In der entstandenen Verbindung 34 ist der Bromsubstituent cis-ständig zur Alkoholgruppe angeordnet. Dies geht daraus hervor, dass bei der Umsetzung des Alkohols 34 mit NaH durch einen [1,2]-Hydrid-Shift und Br^- -Elimination 2-Carboäthoxycyclohexanon (30) entsteht. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der Bromsubstituent und das Wasserstoffatom am Kohlenstoff, der die Alkoholfunktion trägt, zueinander eine trans-diaxiale Stellung einnehmen (Schema 13).

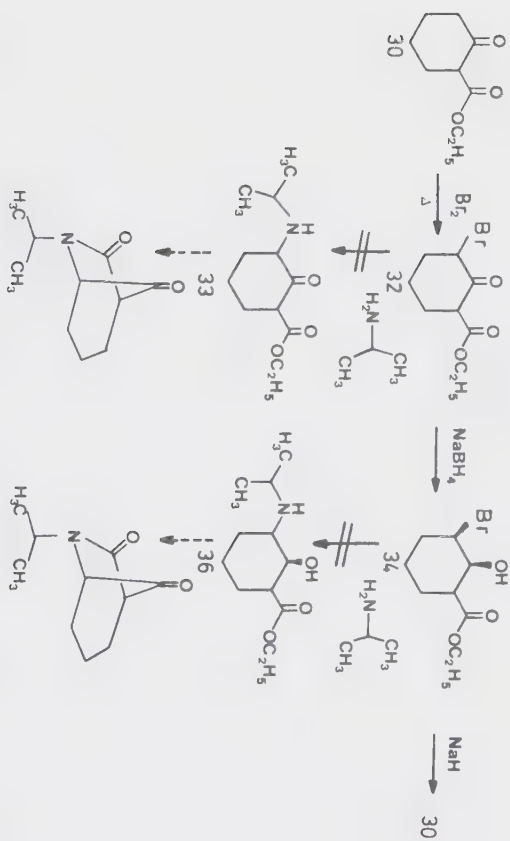
Schema 13



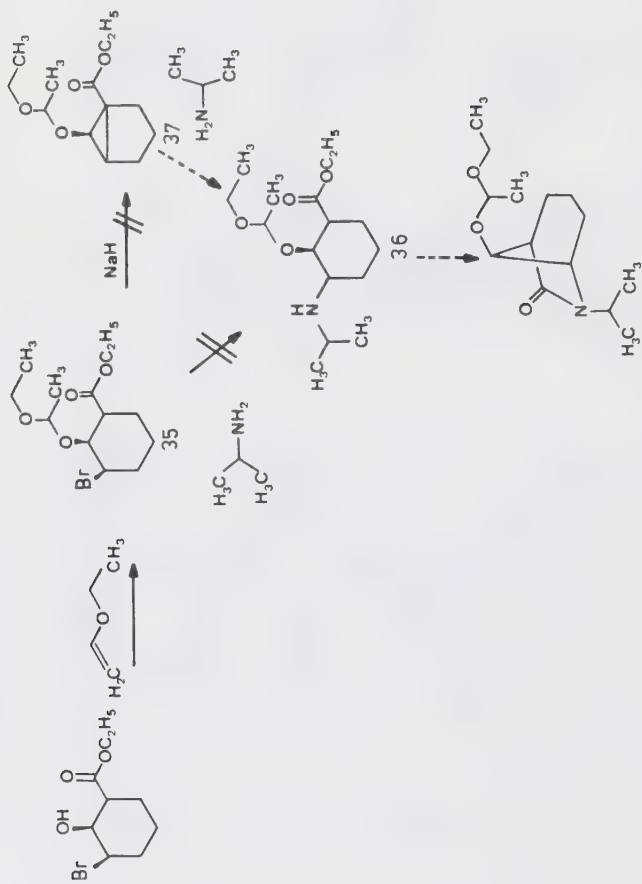
Wird nun die Substitutionsreaktion an der Hydroxyverbindung 34 unter gleichen Versuchsbedingungen wie bei der Carbonylverbindung 32 versucht, so kann auch hier als einziges Produkt nur das Ausgangsmaterial zurückisoliert werden.

Als letzte Möglichkeit wurde die Alkoholfunktion in 34 durch Umsetzung mit Aethylvinyläther in Gegenwart einer katalytischen Menge von Pyridinium-p-toluolsulfonat [35] geschützt (Verbindung 35), in der Hoffnung, mittels basenkatalysierter Cyclisierung ein Cyclopropansystem 37 aufzubauen (Schema 14). Dieses könnte dann im Sinne einer homo-Michael-Reaktion [36] mit Isopropylamin reagieren. Doch auch diese Versuche führten zu keinem Erfolg, da nach der Umsetzung der geschützten Alkoholverbindung 35 nur Ausgangsmaterial zurückerhalten werden konnte.

Schema 12 (1. Teil)



Schema 12 (2. Teil)



Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, Peduncularin (1) über die beiden Schlüsselmoleküle 4 und 5 (Schema 2) mittels einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion zu synthetisieren.

Während der Baustein 4 auf einfachem Weg zugänglich ist, bereitete die Synthese der Verbindung 5 Schwierigkeiten, da der letzte Schritt, der zu 5 geführt hätte, nämlich die Hydrolyse der Acetalgruppe in 20, nicht gelang. Entgegen den Erwartungen tritt unter den Hydrolysebedingungen die Abspaltung der Isopropylaminogruppe, unter gleichzeitiger Wanderung des Phenylthio-Substituenten, ein. Verschiedene als Auswege erschienenen Reaktionen wurden untersucht, z.B. durch Schützen des Stickstoffatoms, Erniedrigung der Nucleophilität des Schwefelatoms oder Hydrolyse der Acetalgruppe auf einer früheren Stufe, doch konnte die gesuchte Verbindung 5 trotzdem nicht erhalten werden.

Daneben wurde auch versucht, das in Peduncularin vorliegende Azabicyclo[3.2.1]-System über eine Cyclisierungsreaktion von 2,6-disubstituierten Cyclohexanonderivaten (Schemata 12 bis 14) zu synthetisieren. Diese Bemühungen schlugen fehl, weil die verwendeten Ausgangsmaterialien zuwenig reaktiv sind.

Vielleicht lässt sich 5 herstellen, wenn zu Beginn der Synthese von einer geschützten Hydroxyl- statt einer geschützten Carbonylgruppe ausgegangen wird, denn oft lassen sich Hydroxyl-Schutzgruppen unter milderer Bedingungen abspalten als Carbonyl-Schutzgruppen. Entsprechende Versuche sind bereits im Gange.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Abdampfoperationen erfolgten im Rotationsverdampfer (i. RV.) am Wasserstrahlvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von max. 40°. Zum Trocknen der organischen Phasen wurde, wenn nicht anders vermerkt, K_2CO_3 verwendet. Bestimmung des Smp. mit Mettler FP-5 Automat (Aufheizgeschwindigkeit 1°/Min.). Aufnahme der IR.-Spektren in $CHCl_3$, wenn nicht anders vermerkt; Angabe der Wellenlängen in cm^{-1} . Aufnahme der NMR.-Spektren in $CDCl_3$, wenn nicht anders vermerkt, Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm); Kopplungskonstanten (J) in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quartett, m = Multipllett, br = breit. Geräte: 1H -NMR.: Varian EM 390 (90 MHz), Varian T 60 (60 MHz); ^{13}C -NMR.: Varian XL 100 (25,2 MHz), Angabe der Resonanzlinien des rauschentkoppelten Spektrums, Multiplizitäten aus dem off-resonance-Spektrum. Aufnahme der MS.-Spektren mittels MAT 712-S; Angabe aller Piks über $m/z = 70$ mit mehr als 10 % rel. Intensität; Angabe in m/z (rel. %). Es wurden keine Massenbestimmungen mittels Hochauflösungs-Massenspektrometrie durchgeführt. HPLC. = Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Druck in bar).

Zur Dünnschichtchromatographie wurden selbst angefertigte Platten mit Kieselgel PF₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Für die präparative Schichtchromatographie standen selbst an-

gefertigte Platten 20 x 20 cm und 1,5 mm Schichtdicke (Kieselgel F₂₅₄ der Firma Merck) zur Verfügung. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch über eine 1 m lange Vigreux-Kolonne destilliert. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich bei den isolierten Verbindungen um Öle.

1,4-Dioxa-6-bromspiro[4.5]decan (14). - Einige Tropfen von insgesamt 32 g (0,2 mol) Brom wurden in eine Lösung von 150 ml 1,2-Aethandiol und 19,6 (0,2 mol) destilliertem Cyclohexanon gegeben. Durch kurzes Aufwärmen auf 35° wurde die Reaktion in Gang gesetzt (Aufhellen der Lösung). Danach wurde das restliche Brom langsam zugetropft. Das Ende der Reaktion wurde angezeigt durch bleibende Gelbfärbung der Lösung (8 Min.). Diese wurde in 200 ml Pentan gegossen, das 50 g Na₂CO₃ enthielt (Aufschäumen). Nach 3maligem Ausschütteln mit Wasser wurden die organischen Phasen vereinigt, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.R.V. abgezogen. Es wurden 41,1 g (93 %) 14 erhalten. Das Material wurde in dieser Form direkt in die folgende Reaktion eingesetzt. Zur Analyse wurde ein Teil am Wasserstrahlvakuum destilliert und die Fraktion zwischen 97 und 100° gesammelt. - IR. (Film): 2940, 1448, 1158, 1132, 1085, 1028, 953, 935, 888, 805, 712. - ¹H-NMR. (60 MHz, CCl₄): 4,2 - 3,6 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3), H-C(6)); 2,2 - 1,2 (m, 2 H-C(7), 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)). - MS.: 222 (M⁺, 2), 220 (M⁺, 2), 141 (60), 99 (100), 86 (24).

$C_8H_{13}BrO$	Ber. C 43,46	H 5,93 %
(221,10)	Gef. C 43,21	H 6,21 %

1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en (15). - In einen 500 ml Rundkolben wurden 49,9 g (0,23 mol) rohes 14 in 100 ml 1,2-Aethandiol gegeben und mit 50 g (0,89 mol) KOH versetzt. Nachdem die Lösung 2 Std. im Ölbad (160 - 180⁰) gehalten worden war, wurde das Lösungsmittel und anschliessend das Produkt abdestilliert. Das im Wasserstrahlvakuum bis 90⁰ übergehende 2phasige Gemisch wurde anschliessend mit NaHCO₃-Lösung und Aether 3mal extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel i. RV. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über eine 10 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Aufgefangen wurde eine zwischen 72 - 74⁰ (11 Torr) siedende Fraktion: 21,9 g (0,16 mol) (70 %). - IR. (Film): 3030, 2940, 2879, 2838, 1649 (C=C), 1439, 1395, 1172, 1110, 1072, 1028, 935, 860, 839, 730. - ¹H-NMR. (60 MHz, CCl₄): 5,8 (d x t, J = 6; 3, H-C(7)); 5,4 (d x t, J = 6; 2, H-C(6)); 3,8 (s, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 2,2 - 1,8 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)). - MS.: 140 (M⁺, 15), 112 (100), 86 (62), 79 (22), 68 (57).

1,4-Dioxa-6,7-epoxyspiro[4.5]decan (16). - In einem 3 l Rundkolben mit mechanischem Rührer wurden 13,65 g (0,162 mol) NaHCO₃, gelöst in 200 ml Wasser, 18 g (0,129 mol) 15 und 39,14 g (0,226 mol) 85proz. m-Chlorperbenzoesäure 22

Std. bei 20⁰ in 1 l CH₂Cl₂ gerührt. Danach werden nochmals 13,04 g (0,075 mol, 0,5 Äquivalent) 85proz. m-Chlorperbenzoesäure sowie 0,95 g (0,011 mol) NaHCO₃ zugegeben. Nach weiteren 14 Std. wird das Gemisch mit 200 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird 3mal mit je 200 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde i. RV. bei einer Wasserbadtemperatur von 10⁰ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand enthielt neben 16 noch überschüssige m-Chlorperbenzoesäure sowie Wasser. Die Reinigung erfolgte durch Filtration über 100 g Alox N (Akt. III), mit 300 ml Pentan/Aether 4 : 1. Im ¹H-NMR.-Spektrum des Filtrates (14,34 g) wurden im Aromatenbereich Signale von m-Chlorperbenzoesäure festgestellt (Anteil gemäss Integral ca. 10 %). Der Gehalt an 16 beträgt demnach ca. 12,9 g (0,083 mol, 64 %). Dieses Material wurde direkt für die nächste Stufe verwendet. Eine nochmalige chromatographische Reinigung ergab analysenreines 16. - ¹H-NMR. (90 MHz): 4,2 - 3,8 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,3 (m, H-C(7)); 3,9 (d, J = 4, H-C(6)); 2,4 - 1,4 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)). - MS.: 156 (M⁺, 82), 139 (98), 111 (58), 99 (100).

1,4-Dioxa-6β-hydroxy-7α-phenylthiospiro[4.5]decan (18). - Es wurden 18,89 g (115 mmol) Thiophenol in 100 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschliessend erfolgt die portionenweise Zugabe von 5,06 g (134 mmol) NaBH₄. Nach 1 Std. Rühren bei 20⁰ werden 19,59 g 16, gelöst in 180 ml abs.

Tetrahydrofuran, über 30 Min. zugetropft und das Reaktionsgemisch 22 Std. bei 20° gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zutropfen von Wasser abgebrochen. Durch Verdünnen mit 300 ml Aether und Extraktion der organischen Phase mit gesätt. NaHCO₃-Lösung werden nach Vereinigen und Trocknen der organischen Phasen nach Eindampfen des Lösungsmittels i.RV. 28,8 g rohes 18 erhalten. Mittels HPLC. (Waters Prep. LC 500, Säule 57 x 300 mm, Kieselgel ca. 80 µm, 4 bar, Pentan/Aether 1 : 1, 150 ml/Min.) werden 14,56 g (54,7 mmol, 44 %) 18 erhalten. - Smp.: 57,1 - 57,6° (Pentan/CH₂Cl₂ 9 : 1). - IR.: 3580 (HO), 1585, 1440, 1335, 1170, 1100, 1070, 1020, 985, 960, 880, 865.- ¹H-NMR. (90 MHz): 7,6 - 7,2 (m, 5 arom. H); 4,2 - 3,8 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,4 (d x d, J = 11; 4, H-C(6)); 3,3 - 2,9 (m, H-C(7)); 2,4 (d, J = 4, H-O); 2,2 - 2,1 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)). - ¹³C-NMR.: 133,7 (d, C(2'), C(6')); 132,3 (s, C(1')); 128,6 (d, C(3'), C(5')); 127,4 (d, C(4')); 109,3 (s, C(5)); 75,7 (d, C(6)); 65,8 und 65,6 (2 t, C(2), C(3)); 51,9 (d, C(7)); 34,3 (t, C(10)); 31,8 (t, C(8)); 22,2 (t, C(9)).- MS.: 266 (M⁺, 11), 208 (8), 157 ([M - C₆H₅S]⁺, 100), 113 (41), 110 (42), 99 (30), 85 (59), 73 (79), 67 (93).

C ₁₄ H ₁₈ O ₃ S	Ber. C 63,13	H 6,81	S 12,04 %
(266,36)	Gef. C 63,16	H 6,94	S 12,34 %

1,4-Dioxa-6 β -mesyloxy-7 α -phenylthiospiro[4.5]decan (1 $\frac{1}{2}$). -
 In einen 250 ml Rundkolben werden 14,3 g (53,75 mmol) 18 und 6,54 g (64,5 mmol, 20 % Ueberschuss) Triäthylamin in 100 ml CH₂Cl₂ vorgelegt und auf - 6° abgekühlt. Anschliessend werden 7,07 g (61,8 mmol, 15 % Ueberschuss) Methansulfonylchlorid in der Weise zugetropft, dass die Innentemperatur - 3° nicht überstieg. 15 Min. nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 3mal mit gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i. RV. wurden 17,6 g (95 %) DC.-reines 19 erhalten. - Smp.: 79,0 - 79,6° (Pentan/Aether 1 : 1). - IR.: 2950, 1580, 1475, 1440, 1360, 1345, 1300, 1175, 1090, 1070, 1010, 990, 970, 940, 900, 820. - ¹H-NMR. (90 MHz): 7,6 - 7,2 (m, 5 arom. H); 4,6 (d, J = 11, H-C(6)); 4,4 - 3,9 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,6 - 3,3 (m, H-C(7)); 3,1 (s, 3 H-C(11)); 2,3 - 1,3 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)). ¹³C-NMR.: 133,4 (s, C(1')); 132,4 (d, C(2'), C(6')); 129,1 (d, C(3'), C(5')); 127,4 (d, C(4')); 100,1 (s, C(5)); 85,0 (d, C(6)); 66,3 und 65,4 (2 t, C(2), C(3)); 48,8 (d, C(7)); 39,1 (q, C(11)); 34,8 (t, C(10)); 32,1 (t, C(8)); 29,2 (t, C(9)). - MS.: 344 (M⁺, 6), 265, ([M - SO₂CH₃]⁺, 3), 235 (100, ([M - C₆H₅S]⁺), 139 (57), 109 (21), 99 (100)).

C ₁₅ H ₂₀ S ₂ O ₅	Ber. C 52,31	H 5,85	S 18,62 %
(344,45)	Gef. C 52,15	H 6,03	S 18,65 %

1,4-Dioxa-6 α -isopropylamino-7 α -phenylthiospiro[4.5]decan (20). - Ein 25 ml Bombenrohr wurde beschickt mit 1 g (2,91 mmol) 19 und 12 ml Isopropylamin. Nach Entgasen wurde das Rohr für 15 Std. im Bombenofen bei 120⁰ belassen. Nach Abkühlen wurde das überschüssige Isopropylamin i. RV. entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mittels präp. Schichtchromatographie an Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 19 : 1) gereinigt. Es wurden 0,658 g (2,14 mmol, 73 %) 20 erhalten. - IR.: 2950, 1580, 1475, 1440, 1380, 1280, 1165, 1080, 1065, 1025, 1020, 950, 905. - ¹H-NMR. (90 MHz): 7,6 - 7,4 (m, 2 arom. H); 7,3 - 7,1 (m, 3 arom. H); 4,2 - 3,8 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,1 (d, J = 9, H-C(6)); 3,0 - 2,6 (m, H-C(7), H-C(11)); 2,2 - 1,3 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)); 1,0 (d, J = 6, 3 H-C(12), 3 H-C(13)). - ¹³C-NMR.: 137,3 (s, C(1')); 130,8 (d, C(3'), C(5')); 128,6 (d, C(2'), C(6')); 126,1 (d, C(4')); 109,8 (s, C(5)); 65,6 und 65,4 (2 t, C(2) und C(3)); 64,2 (d, C(6)); 57,0 (d, C(11)); 46,0 (d, C(7)); 35,5 (t, C(8)); 31,9 (t, C(10)); 24,4 und 22,2 (2 qa, C(12), C(13)). - MS.: 307 (M⁺, 14), 222 (62), 198 ([M - C₆H₅S]⁺, 31), 184 (11), 139 (13), 123 (10), 99 (61), 98 (100), 85 (43), 83 (64).

1,4-Dioxa-6 α -(N-methoxycarbonyl)-N-isopropylamino-7 α -phenylthiospiro[4.5]decan (22). - In einen 25 ml Rundkolben werden 658 mg (2,14 mmol) 20 in 15 ml abs. Toluol vorgelegt. Danach erfolgte die portionenweise Zugabe von 237 mg NaH. Nach 1 Std. bei 20⁰ erfolgte die Zugabe von 242 mg (2,56 mmol, 20 %

Ueberschuss) Chlorameisensäuremethylester. Nach 45 Min. Rühren bei 20° wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach Aufarbeitung und Extraktion wurde das Gemisch an Kieselgel aufgetrennt (CHCl₃/CH₃OH 19 : 1), wobei 377 mg (48 %) 22 neben 138 mg 20 erhalten wurden. Mit letzterem wurde diese Reaktionssequenz nochmals ausgeführt, wobei zusätzliche 78,6 mg 22 (total 58 %) erhalten wurden. - IR.: 2950, 1675 (Urethan-Carbonyl), 1450, 1350, 1310, 1150, 1060, 950. - ¹H-NMR. (90 MHz): 7,6 - 7,4 (m, 2 arom. H); 7,4 - 7,0 (m, 3 arom. H); 4,6 - 2,8 (m mit 2 überlagerten br s (Rotationsisomere der Methoxycarbonyl-Gruppe), 2 H-C(2), 2 H-C(3), H-C(6), H-C(7), H-C(11), 3 H-C(15)); 2,0 - 1,0 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10), 3 H-C(12), 3 H-C(13)). - MS.: 365 (M⁺, 8), 322 ([M - C₃H₇]⁺, 8), 256 ([M - C₆H₅S]⁺, 20), 156 (17), 139 (14), 99 (100).

1,4-Dioxa-6α-(N-Methoxycarbonyl)-N-isopropylamino-7α-phenylsulfoxyspiro[4.5]decan (25). - Eine Lösung von 377 mg (1,03 mmol) 22 in 2 ml CH₂Cl₂ wurde auf - 78° abgekühlt und mit 223 mg 80proz. m-Chlorperbenzoesäure in 1,5 ml CH₂Cl₂ versetzt. Nach 25 Min. wurde das Kältebad entfernt und das Gemisch nach Erreichen der Raumtemperatur mit Aether und gesätt. NaHCO₃-Lösung extrahiert, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel i. RV. entfernt. Der Rückstand enthielt 350 mg (90 %) DC.-reines 25. - IR.: 2960, 1680 (Urethan-Carbonyl), 1450, 1340, 1310, 1145, 1035, 950. - ¹H-NMR. (90 MHz): 8,0 - 7,2 (m, 5 arom. H); 4,4 -

3,0 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(3), H-C(6), H-C(7), H-C(11));
 3,5 (s, 3 H-C(15)); 2,4 - 1,3 (m, 2 H-C(8), 2 H-C(9), 2 H-C(10)); 1,35 und 1,25 (2 d, $J = 6$, 3 H-C(12), 3 H-C(13)).-
 MS.: 381 (M^{+} , 1), 256 ($[M - C_6H_5OS]^+$, 21), 139 ($[M - C_5H_{11}NO_2]^+$, 100), 99 (23), 86 (25), 84 (33).

1,4-Dioxa-6 α -(N-acetyl-N-isopropyl)amino-7 α -phenylthio-spiro[4.5]decan (23). - Eine Lösung von 36,7 mg (0,12 mmol) 20 in 2 ml Acetanhydrid und einer katalytischen Menge Pyridin wurde 23 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde sie i. RV. eingeeengt und mittels präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel ($CHCl_3/CH_3OH$ 19 : 1) gereinigt. Es wurden 32,4 mg (74 %) 23 erhalten. - IR.: 2950, 1620 (Amid-Carbonyl), 1580, 1430, 1330, 1170, 1140, 1080, 1050, 1020, 940, 900. - MS.: 349 (M^{+} , 2), 306 ($[M - C_2H_3O]^+$, <1), 240 ($[M - C_6H_5S]^+$, 78), 139 (18), 99 (100).

2 β -hydroxy-3 α -phenylthiocyclohexanon (26). - Es wurden 204,6 mg (0,77 mmol) 18 in 3 ml 80proz. $HCOOH$ 2 Std. bei 20° gerührt. Nach Extraktion mit Aether, Waschen der organischen Phasen mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 wurden 155,6 mg (91 %) rohes 26 erhalten. Dieses Material wurde an Kieselgel chromatographiert (Aether/Pentan/ CH_2Cl_2 5 : 4 : 1). - IR.: 3480 (HO), 3000, 2950, 2870, 1720 (CO), 1580, 1470, 1440, 1370, 1340, 1310, 1255, 1110, 1100, 1025, 950, 890, 690. - 1H -NMR. (60 MHz): 7,7 - 7,2 (m, 5 arom. H); 4,1 - 3,7 (br s, OH); 3,9 (d, $J = 16$,

H-C(2)); 3,0 (t x d, J = 16; 6, H-C(3)); 2,6 - 1,4 (m, 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6)). - ^{13}C -NMR. (CD_3OD): 210,2 (s, C(1)); 135,1 (d, C(2'), C(6')); 134,4 (s, C(1')); 130,1 (d, C(3'), C(5')); 128,9 (d, C(4')); 79,0 (d, C(2)); 56,0 (d, C(3)); 40,3 (t, C(6)); 32,7 (t, C(4)); 25,8 (t, C(5)). - MS.: 222 (M^{+} , 20), 149 (10), 110 (46, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}]^{+}$), 109 (13), 84 (12), 67 (100).

2 β -Mesyloxy-3 α -phenylthiocyclohexanon (27). - In 3 ml CH_2Cl_2 wurden 155,6 mg (0,7 mmol) 10 gelöst und auf -8° abgekühlt. Darauf wurden 108,2 μl (0,8 mmol) Triäthylamin und 60,5 μl (0,8 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde 165 Min. gerührt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und getrocknet. Es wurden 204 mg einer instabilen Verbindung erhalten (siehe unten). - IR.: 2950, 1725 (CO), 1680, 1580, 1480, 1450, 1350, 1190, 1100, 1080, 1020, 980, 920.

2-Phenylthio-2-cyclohexanon (21). - Rohes 27 (204 mg) wurde an Kieselgel (Pentan/Aether/ CH_2Cl_2 7 : 2 : 1) chromatografiert, wobei weitgehend Zersetzung beobachtet wurde. Als Hauptfraktion wurden 40,4 mg erhalten. - IR.: 2930, 1675 (CO), 1580, 1470, 1430, 1330, 1180, 1160, 1120, 1070, 1005, 905 (C=C). - ^1H -NMR. (60 MHz): 7,5 - 7,2 (m, 5 arom. H), 6,4 (t, J = 6, H-C(3)); 2,7 - 1,6 (m, 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6)). - ^{13}C -NMR. (CD_3OD): 197,5 (s, C(1)); 149,9 (d, C(3)); 141,8 (s, C(2)); 134,1 (d, C(2'), C(6')); 130,6 (d, C(3'), C(5')); 130 (s, C(1')); 129,1 (d, C(4')); 39,6 (t,

C(6)); 28,3 (t, C(4)); 23,9 (t, C(5)). - MS.: 204 (M^{+} , 100), 148 (26), 147 (67), 121 (22), 115 (64), 110 (32), 109 (25), 105 (42), 91 (26), 77 (45), 71 (87).

2-Bromcyclohexanon (28). - In einen 500 ml 3-Hals-Kolben mit mechanischem Rührer wurden 89,2 g (399 mmol) $CuBr_2$ vorgelegt. Danach erfolgte die Zugabe von 19,6 g (200 mmol) Cyclohexanon in einem Gemisch von 200 ml Essigsäureäthylester/ $CHCl_3$ 1 : 1. Während 150 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf 50° erhitzt, wobei sich entstandenes farbloses Cu_2Br_2 abschied. Nach Filtration, Extraktion und Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Rohprodukt 2mal über eine 11 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. Die zwischen 90 und 93° (11 Torr) siedende Fraktion wurde gesammelt: 13,8 g (39 %) 28. - IR.: 2950, 2870, 1720 (CO), 1455, 1440, 1340, 1320, 1300, 1260, 1190, 1130, 1080, 1060, 1020, 980, 960, 920, 890, 820. - 1H -NMR. (60 MHz): 4,3 (m, H-C(2)); 3,2 - 2,6 (m, H-C(6)); 2,6 - 1,6 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5), H-C(6)). - ^{13}C -NMR.: 203,5 (s, C(1)); 53,6 (d, C(2)); 38,0 und 36,9 (2 t, C(3) und C(6)); 26,8 (t, C(4)); 22,2 (t, C(5)). - MS.: 178 (M^{+} , < 1), 176 (M^{+} , < 1), 82 ($[HBr]^{+}$, 100), 80 ($[HBr]^{+}$, 98).

2-Isopropylaminocyclohexanon (29). - In einen 25 ml Rundkolben wurden 200 mg (1,1 mmol) 28 gegeben und in 3 ml Äther gelöst. Anschliessend wurden 240 μ l (2,5facher Ueberschuss) Isopropylamin zugegeben und das Reaktions-

gemisch während einer Stunde bei 20° stehen gelassen. Es schieden sich farblose, feuchtigkeitsempfindliche Kristalle ab. Nach Eindampfen blieb ein farbloses Öl zurück, das mit CH_2Cl_2 und gesätt. NaHCO_3 -Lösung extrahiert wurde. Nach Trocknen wurde der Rückstand rasch im Kugelrohr destilliert. Die bei 90° (0,01 Torr) übergehende Fraktion erwies sich als äusserst instabil (Zersetzung innerhalb 30 Min.). - IR.: 3400 (HN), 2950, 2875, 1720 (CO), 1645, 1445, 1439, 1381, 1319, 1198, 1122, 1099, 1060, 919. - ^1H -NMR. (60 MHz): 4,6 (br s, H-N); 4,4 (t, $J = 6,5$, H-C(2)); 3,7 (Septett, $J = 6$, H-C(7)); 3,1 - 1,6 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6), aufgrund des Integrals bereits polymere Anteile vorhanden); 1,2 und 1,1 (2 d, $J = 6$, 3 H-C(8), 3 H-C(9)). - ^{13}C -NMR.- und MS.-Spektren konnten wegen der Instabilität der Verbindung nicht gemessen werden.

2-Carboäthoxy-6-bromcyclohexanon (32). - In einen 500 ml 3-Hals-Kolben wurden 23,6 g (140 mmol) 2-Carboäthoxycyclohexanon 30 eingewogen und mit 7,7 ml Aether verdünnt. Nachdem die Lösung auf - 10° abgekühlt worden war, wurden während 35 Min. 22,2 g (140 mmol) Brom zugegropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch auf Eis gegossen und extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wurde das Rohprodukt über eine 11 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. Die Fraktion zwischen 111 - 113° (0,65 Torr) wurde gesammelt: 25,29 g (72 %) 32. - IR. (Film): 2940, 1740 (Ester-Carbonyl), 1720

(CO), 1655, 1620, 1400, 1285, 1220, 1180, 1100, 1040, 1020, 805. - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz): 11,9 (s, H-O-C(1), enolisches H); 4,6 (m, H-C(6)); 4,2 (qa, J = 6, 2 H-C(8)); 2,6 - 1,6 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 1,3 (t, J = 6, 3 H-C(9)). - $^{13}\text{C-NMR}$.: 172,0 (s, C(7)); 166,3 (s, C(1)); 99,7 (s, C(2)); 60,8 (t, C(8)); 45,8 (d, C(6)); 32,2 (t, C(5)); 22,3 (t, C(4)); 17,8 (t, C(3)); 14,2 (qa, C(9)). - MS.: 250 ($\text{M}^{+\cdot}$, 10), 248 ($\text{M}^{+\cdot}$, 10), 204 (8), 202 (8), 169 ($[\text{M} - \text{Br}]^+$, 43), 123 ($[169 - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$, 100), 95 ($[123 - \text{CO}]^+$, 33).

2-Hydroxy-3-bromcyclohexancarbonsäureäthylester (34). -

In einen 3-Hals-Kolben wurden 25,3 g (101 mmol) 32 in 200 ml Aethanol unter Eisbadkühlung mit 6,8 g (178 mmol) NaBH_4 portionenweise versetzt und das Reaktionsgemisch während 50 Min. bei 0° gerührt. Nach Extraktion mit Aether und Trocknen über Na_2SO_4 wurden 17,3 g (68 %) reines 34 erhalten. - IR.: 3550 (HO), 2880, 1730 (Ester-Carbonyl), 1445, 1375, 1325, 1270, 1175, 1095, 1035. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 4,7 (br s, H-C(3)); 4,6 - 3,8 (qa x m, J = 6, 2 H-C(8)); 3,6 (d, J = 5, H-O); 3,5 - 2,8 (m, H-C(2), H-C(1)); 2,2 - 1,0 (m, 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 1,2 (t, J = 6, 3 H-C(9)). - MS.: 252 ($\text{M}^{+\cdot}$, 5), 250 ($\text{M}^{+\cdot}$, 5), 207 (6), 205 (6), 171 ($[\text{M} - \text{Br}]^+$, 20), 129 (45), 125 (43), 111 (49), 101 (27), 97 (64), 93 (51), 83 (24), 81 (51), 79 (47).

2-(1',3'-Dioxa-2'-methyl)pentyl-3-bromcyclohexancarbonsäure-
äthylester (35). - Es wurden 19 g (75,7 mmol) 34 in 200 ml
Aethylvinyläther gelöst, mit 5 Spatelspitzen (ca. 100 mg)
Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und 64 Std. bei 20°
gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i.RV. entfernt,
der Rückstand mit Aether/Wasser extrahiert, über K₂CO₃ ge-
etrocknet und eingedampft. Es wurden 20,9 g (85 %) 35 erhal-
ten. - IR.: 2980, 2940, 2865, 1730 (Ester-Carbonyl), 1445,
1370, 1180, 1100, 1055, 1000, 945, 930. - ¹H-NMR. (90 MHz):
5,0 - 4,4 (m, H-C(2'), H-C(3)); 4,3 - 3,9 (qa x m, J = 6,
2 H-C(8)); 3,9 - 3,2 (m, H-C(2), 2 H-C(4')); 2,3 - 1,5 (m,
H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(6)); 1,4 - 1,0 (m, 3 H-C(9), 3 H-
C(6'), 3 H-C(5')). - MS.: 323 ([M - H]⁺, <1), 321 ([M - H]⁺,
<1), 309 ([M - CH₃]⁺, 5), 307 ([M - CH₃]⁺, 5), 279 (9), 277
(8), 235 ([M - C₄H₉O₂]⁺, 12), 233 ([M - C₄H₉O₂]⁺, 11),
155 (10), 153 (6), 125 (10), 97 (10), 81 (18), 79 (12), 73
([C₃H₅O₂]⁺, 100).

Literaturverzeichnis

- [1] H.P. Ros, R. Kyburz, N.W. Preston, R.T. Gallagher,
I.R.C. Bick & M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 62, 481 (1979).
- [2] S.C. Welch & S. Chayanbunjonglerd, *J. Am. Chem. Soc.*
101, 6767 (1979).
- [3] E. J. Corey, D.A. Clark, G. Goto, A. Marfat, Ch. Mios-
kowsky, B. Samuelsson & S. Hammarström, *J. Am. Chem.*
Soc. 102, 1436 (1980).
- [4] B.M. Trost, *Chem. Rev.* 78, 363 (1978).
- [5] R.A. Gray, *Arch. Biochem. Biophys.* 81, 480 (1959).
- [6] Technical Information, Aldrich Co. No. 119, 1975.
- [7] M. Hesse, "Alkaloidchemie", Thieme Verlag, 1978, p. 165.
- [8] T. Kametani, Y. Suzuki, M. Ihara, *Heterocycles* 11, 415
(1978); *dto.*, *Can. J. Chem.* 57, 1679 (1979).
- [9] H.E. Schoemaker & W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*
1978, 1515.
- [10] D.A. Evans & E.W. Thomas, *Tetrahedron Lett.* 1979, 411
- [11] B. Witkop, *Experientia* 27, 1121 (1971).
- [12] R.V. Stevens & A.W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 7032
(1979).
- [13] Review: R.V. Stevens, *Pure & Appl. Chem.* 51, 1317
(1979).
- [14] P.M.M. Nossin & W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*
1979, 4411.

- [15] E. Kleinmann & C.H. Heathcock, Tetrahedron Lett. 1979, 4125.
- [16] H.A. Bates & H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 101, 1259 (1979).
- [17] S.N. Falling & H. Rapoport, J. Org. Chem. 45, 1260 (1980).
- [18] A. Pancrazi, T. Kabore, B. Delpech & Q. Khuong-Huu, Tetrahedron Lett. 1979, 3729.
- [19] E.W. Garbisch, J. Org. Chem. 30, 2118 (1965).
- [20] H.-W. Wanzlik, G. Gollmer & H. Milz, Chem. Ber. 88, 69 (1955).
- [21] D. Mukherjee, L.C. Dunn & K.N. Hough, J. Am. Chem. Soc. 101, 251 (1979).
- [22] G.H. Posner & D.Z. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 99, 8208 (1977).
- [23] E.J. Corey & J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- [24] E.J. Corey & G. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1979, 4399.
- [25] J.D. Albright & L. Goldman, J. Am. Chem. Soc. 87, 4214 (1965);
- [26] J. Lucchetti & A. Krief, C.R. Acad. Sci. Paris 288C, 537 (1979).
- [27] R. Ratcliffe & R. Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000, (1970).
- [28] A. Zumbrunn, Universität Zürich, priv. Mitteilung, 1979.
- [29] F. Hueb, A. Lechevallier, M. Pellet & M. Conia, Synthesis 1978, 63.

- [30] K. Wiesner, Chem. Soc. Rev. 6, 413 (1977).
- [31] D.E. Seitz & L. Ferreira, Synth. Commun. 9, 931 (1979).
- [32] E.D. Brown, R. Clarkson, T.J. Leenes & G.E. Robinson,
J. Chem. Soc., Perkin I, 1979, 1507.
- [33] H.C. Brown, M.M. Rogic & M.W. Rathke, J. Am. Chem. Soc.,
90, 6218 (1968).
- [34] J.E. Brenner, J. Org. Chem. 26, 22 (1961).
- [35] M. Miyashita, A. Yoshikoshi & P.A. Grieco, J. Org.
Chem. 42, 3772 (1977).
- [36] S. Danishefski, Acc. Chem. Res. 12, 66 (1979).

Dank

Für das Aufarbeiten des Methanol-Extrakts von Peduncularin danke ich der Firma Siegfried AG, Zofingen. Weiter danke ich Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für die Aufnahme der Massenspektren, den Mitarbeitern unserer NMR.-Abteilung für das Aufnehmen der Kernresonanz-Spektren, Herrn H. Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für die Ausführung der Mikroanalysen und Aufnahme der IR.-Spektren, Herrn dipl. chem. E. Schöpp für HPLC.-Auftrennungen, Herrn A. Balanos für experimentelle Mitarbeit und meinen Kollegen in unserer Arbeitsgruppe für Diskussionsbeiträge. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Hesse für die stete Unterstützung und Aufmunterung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. Dezember 1948 wurde ich, Hanspeter Ros, als Bürger von Uster in Uster geboren, wo ich auch die Primar- und Sekundarschule besuchte. Anschliessend absolvierte ich von 1965 - 68 eine kaufmännische Lehre. In den Jahren 1969-72 bereitete ich mich nebenberuflich bei der Akademikergemeinschaft auf die Eidgenössische Matura Typus B vor, die ich im Herbst 1972 bestand. Ab Wintersemester 1972/73 studierte ich bis Februar 1977 an der Universität Zürich Chemie und absolvierte im Februar 1977 die Diplomprüfung. Ab März 1977 beschäftigte ich mich mit der hier vorliegenden Untersuchung, die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Hesse stand. In der Zeit von Januar 1978 bis Dezember 1980 bekleidete ich eine kantonale Assistentenstelle im präparativ-organischen Praktikum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Uebungen der folgenden Dozenten: Bernauer, Dreiding, Eugster, Fischer, Hediger, Heinzelmann, Heimgartner, Hesse, Kündig, Labhart, Ludwig, Oswald, von Philipsborn, Schmid, Visconti und Wagnière. Im Nebenfach für die Diplomprüfung (Geologie) hörte ich Vorlesungen der Dozenten Escher, Gansser und Milnes.

